

NETZHAUTSCHÄDEN
BEI DER NEODYM:
YAG-LASERCHIRURGIE
IM GLASKÖRPERBEREICH

Tierexperimentelle Untersuchungen
mit dem Neodym: YAG-Laser

Harald Hiemer

isbui. München

988



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555413_0010

Aus der Augenklinik der Universität München
Direktor: Prof.Dr.O.-E.Lund

NETZHAUTSCHÄDEN BEI DER NEODYM: YAG-LASERCHIRURGIE
IM GLASKÖRPERBEREICH

Tierexperimentelle Untersuchungen mit dem
Neodym: YAG-Laser

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von
Harald Hiemer

aus

Türkheim/Allgäu

1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: 1. Prof. Dr. R. Birngruber
.....
2. Prof. Dr. Dr. W. Brendel.....
Mitberichterstatter: 1. Prof. Dr. O. E. Lund.....
2. Prof. Dr. G. Staehler.....
Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:.....
Dekan: ...Prof. Dr. W. Spann.....
Tag der mündlichen
Prüfung:14.07.88.....

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1. Der Laser in der Ophthalmologie - ein kurzer Überblick	1
1.2. Fragestellung	5
1.3. Schwellenwerte und Schwellenläsionen	7
1.3.1. Definition eines Schwellenwertes	7
1.3.2. Eigener Ansatz Sicherheitsabstände zu ermitteln	9
2. MATERIAL UND METHODE	9
2.1. Physikalisch-optischer Aufbau	9
2.2. Versuchsdurchführung	13
2.2.1. Tierexperimenteller Teil	13
2.2.2. Ophthalmoskopischer und fluoreszenz- angiographisches Schadenskriterium	16
2.2.3. Morphologische Untersuchungen	17
2.3. Optische Eigenschaften der Versuchs- augen	18
2.3.1. Umrechnung der Abstände Δ in Δ'	19
2.3.2. Umrechnung der Fokussierungs- winkel α in α'	22
3. ERGEBNISSE	24
3.1. Statistische Auswertung	24
3.2. Ophthalmoskopie	29
3.3. Fluoreszenzangiographie	31
3.4. Morphologische Ergebnisse	33
3.4.1. Lichtmikroskopie	33
3.4.2. Elektronenmikroskopie	38
3.5. Linsenschäden	45

	Seite
4. DISKUSSION	46
4.1. Histogramm für $\Delta' = 2$ mm bei ophthalmoskopischer Fundusbeurteilung	46
4.1.1. Physikalische Grundlagen	47
4.1.2. Erklärung und Vergleich des Histogramms	49
4.2. Anstieg der bd-Schwellen	53
4.3. Schwellenwerte und Schwellenläsionen	61
4.3.1. Energetische Betrachtung der Schwellenwerte	61
4.3.2. Schwellenläsionen und Funktions- ausfall	66
4.4. Schädigungsmechanismen	67
4.5. Linsenschäden	71
5. KLINISCHE ANWENDUNG	72
5.1. Veränderte Größen im menschlichen Auge	72
5.2. Konsequenzen für die klinische Anwendung	75
6. ZUSAMMENFASSUNG	78
7. ANHANG	81
7.1. Berechnung der Temperaturspitzen- werte in den Pigmentgranula	81
LITERATURVERZEICHNIS	83
DANKSAGUNG	
LEBENS LAUF	

MEINEN ELTERN UND MEINER FRAU

in Dankbarkeit

1. EINLEITUNG

1.1. Der Laser in der Ophthalmologie

- ein kurzer Überblick

Ende der fünfziger Jahre wird eine neue Lichtquelle, der Laser (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation), die Lichtverstärkung durch induzierte Strahlenemission, entdeckt. Schon unmittelbar nach der Konstruktion der ersten Laserstrahler, 1960 durch Maiman (36), begann die medizinische Laseranwendung in den verschiedensten Fachgebieten.

1960 fand der erste Laser, ein Rubinlaser, Eingang in die Ophthalmologie (27, 36, 50). Wegen seiner besonderen physikalischen Eigenschaften, wie geringe Strahldivergenz und Monochromasie, begann der Laser, die von Meyer-Schwickerath 1959 in die Ophthalmologie eingeführte Xenon-Hochdrucklampe (38, 39) für Koagulationen am Augenhintergrund, abzulösen. Der Rubinlaser erfüllte jedoch nicht die Erwartungen, die man in ihn gesteckt hatte, da er sich hinsichtlich seiner Parameter, wie Wellenlänge des emittierten Lichtes und Impulsdauer, für Koagulationen am Augenhintergrund nur sehr bedingt eignete. Mit der Einführung des Argonlasers 1965 (29, 30, 32) erfüllten sich dann hinsichtlich Transmission der brechenden Medien und Absorption am Augenhintergrund die Forderungen, wobei zunächst durch Untersuchungen von L'Esperance (30, 31) geglaubt wurde, daß das Hämoglobin für die Absorption am Fundus oculi hauptsächlich verantwortlich sei. Untersuchungen von Geeraets

und Hall (17, 20) zeigten jedoch, daß für die Gesamtabsorption des Fundus oculi das Melaninpigment entscheidend ist.

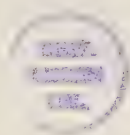
Vor ungefähr 15 Jahren begannen dann Hager (19) in Berlin und Krasnov (28) in Moskau die Anwendungsgebiete des Lasers auf den vorderen Augenabschnitt auszuweiten. Sie führten die ersten Versuche durch, mittels Laserstrahlung, verschiedene Glaukomformen zu behandeln. Hager, der mit dem üblichen kontinuierlich emittierenden Argonlaser arbeitete, versuchte den Abfluß des Kammerwassers dadurch zu verbessern, daß er einerseits mittels Verwendung sehr hoher Laserpulsenergien "Löcher" in das Trabekelwerk "brannte" (Trabekulopunktur) und andererseits mit Hilfe thermischer Eingriffe an der Irisbasis (Irisstraffung), d.h. durch Umwandlung der eingestrahlt und absorbierten Energie in Wärme, Koagulationen erzeugte, die zu einer Retraktion des Gewebes führten und damit eine Erweiterung der trabekulären Strukturen erreichen sollte.

Krasnov hingegen, der mit Rubinlasern im Q-switched-Betrieb arbeitete, nutzte den dabei auftretenden mechanischen Effekt aus, der dadurch entsteht, daß es durch die kurzzeitige Energiedeponierung (nach den Gesetzen der linearen Absorption) zu Plasmabildung und zu einer (mechanischen) Disruption der Trabekelstrukturen kommt. Beide Verfahren konnten sich nicht durchsetzen, da Gewebsreaktionen in der Umgebung der behandelten Bereiche, zum Verschluß der therapeutisch erzeugten "Löcher" im Trabekelwerk führten, so daß ein langfristiger therapeutischer Erfolg ausblieb.

Anfang der achtziger Jahre griff Fankhauser in Bern die Methode von Krasnov, mittels kurzgepulster Laser (Q-switched) Glaukome zu behandeln, wieder auf. In Zusammenarbeit mit der Industrie entwickelte Fankhauser ein klinisch einsetzbares System, bei dem mit einem kurzgepulsten Neodym:YAG-Laser das chronische Glaucoma simplex zu behandeln, versucht wurde.

Wie jedoch ausführliche Untersuchungen von v.d.Zyten und Fankhauser (45) zeigten, eignete sich, aus den gleichen Gründen wie bei Krasnov, auch dieser Laser nicht zur Behandlung dieser Glaukomform. Daher suchte Fankhauser andere Anwendungsgebiete für diesen kurzgepulsten Laser. So wird er z.B. für mikrochirurgische Eingriffe in normalerweise transparenten Medien, wie beispielsweise zur Durchtrennung von Glaskörpersträngen (10) eingesetzt.

Im Gegensatz zu dem von Krasnov verwendeten kurzgepulsten Rubinlasern, erfolgt die Energiedeponierung in den (normalerweise) transparenten Strukturen beim kurzgepulsten Neodym:YAG-Laser nicht durch lineare, sondern durch nicht-lineare Absorptionsprozesse, d.h., wenn am Applikationsort des Lasers im Auge die sog. "break down Schwelle", die Leistungsdichten in der Größenordnung von 10^{10} W/cm² voraussetzt (3), erreicht bzw. überschritten wird (Abb. 1 a), kommt es zu einem optical break down mit Plasmabildung und hoher Absorption im Bereich des Laserfokus, so daß praktisch nur noch derjenige Teil der eingestrahlten Energie, der unterhalb der break down Schwelle liegt, den Fokuspunkt des Lasers transmittiert (schraffierter Bereich in Abb.1 a).



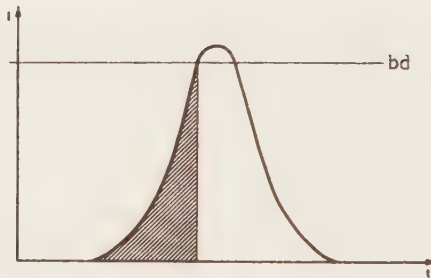


Abb 1 a: Schematische Darstellung eines überschwelligen Laserpulses
 $bd \triangleq$ Schwelle, die erreicht werden muß, damit ein optical break down auftritt;
 $I \triangleq$ Intensität; $t \triangleq$ Zeit; schraffierter Bereich $\triangleq$ Energie, die den Fokus transmittiert

Bleibt der Laserpuls unterschwellig (Abb. 1 b), tritt kein optical break down auf und die gesamte eingestrahlte Energie transmittiert den Fokuspunkt (schraffierter Bereich in Abb. 1 b).

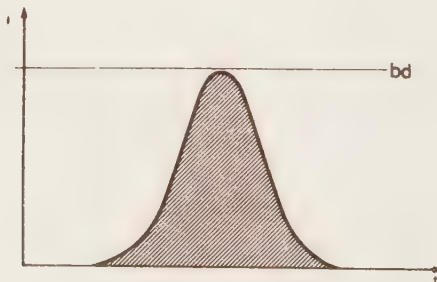


Abb. 1 b: Schematische Darstellung eines unterschwelligen Laserpulses
 $bd \triangleq$ Schwelle, die erreicht werden muß, damit ein optical break down auftritt;
 $I \triangleq$ Intensität; $t \triangleq$ Zeit; schraffierter Bereich $\triangleq$ Energie, die den Fokus transmittiert.

Durch diese momentane Energiedeponierung im Bereich der transparenten Strukturen (nach den Gesetzen der nichtlinearen Absorption) kommt es, sofern der optical break down auftritt, wie bei den von Krasnov verwendeten kurzgepulsten Rubinlasern, ebenfalls zu einem "mechanischen Disruptionseffekt".

Heute umfaßt die Laseranwendung in der Ophthalmologie ein breites Spektrum. Thermische Lasereffekte werden zur Behandlung der Retinopathia diabetica (9, 46), Venenast- und Zentralvenenverschlüssen (4), bestimmter Tumorarten (33), zur Erzeugung von Retinopexien u.a. herangezogen, mechanische Lasereffekte, zur Behandlung von Synechierungen im vorderen Augenabschnitt, für Iridektomien, zur Durchtrennung von Glaskörpersträngen (10) und Nachstarmembranen (1).

1.2. Fragestellung

Bei Anwendung der von Fankhauser entwickelten Methode, z.B. im hinteren Augensegment zur Durchtrennung von Glaskörpersträngen mittels eines kurzgepulsten Lasers (Q-switched), besteht die Gefahr, daß Anteile (Abb. 1 a) bzw. die gesamte eingestrahlte Energie (Abb. 1 b) den Fokuspunkt im Glaskörper transmittiert, die Netzhaut erreicht und durch Absorption an den pigmentierten Strukturen der Retina Schäden verursachen kann (Abb. 2).

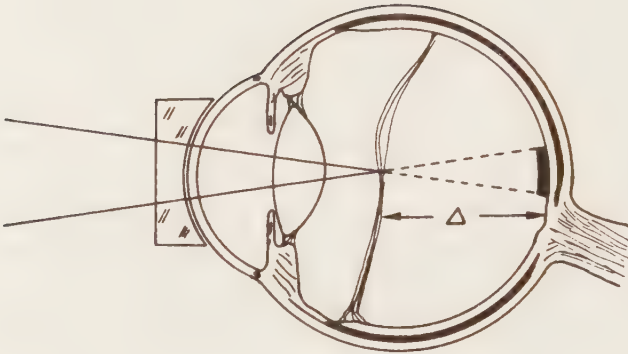


Abb. 2: Schematische Darstellung des Laserstrahlenverlaufes im System Kontaktglas - Auge mit Fokus auf Glaskörpermembran
gestrichelte Linie $\hat{=}$ die den Fokus transmittierende und die Netzhaut erreichende Laserenergie
 $\Delta \hat{=}$ Abstand zwischen Glaskörpermembran (Laserfokus) und Netzhaut

Ziele dieser Arbeit sind:

- a) eine Grenze für den Abstand Δ zwischen Netzhaut und Laserfokus im Glaskörper, sozusagen einen Sicherheitsabstand, zu ermitteln, bei dem nur "minimale" oder keine Netzhautschäden mehr auftreten und
- b) die Schädigungsmechanismen, die Ursache der Netzhautschäden sind, anhand der morphologischen Ergebnisse (Licht-und Elektronenmikroskopie) zu untersuchen.

1.3. Schwellenwerte und Schwellenläsionen

1.3.1. Definition eines Schwellenwertes

Um die Grenzen für den Abstand Δ zu erarbeiten, bei denen keine Netzhautschäden mehr auftreten, müssen Grenzwerte (Schwellen) für die Retinaläsionen zugrundegelegt werden.

Als Definition einer lichtinduzierten Schwellenläsion für die Retina gilt seit den klassischen Untersuchungen von Ham (22, 23) das Vorhandensein einer zarten, weißlichen Netzhautverfärbung innerhalb von 5 Minuten nach der Exposition.

Expositionen, bei denen es zu einer minimalen, ophthalmoskopisch sichtbaren Netzhautveränderung kommt, werden "ophthalmoskopische Schwellenwerte" genannt. Experimentell werden sie ermittelt durch Probeexpositionen, unter Variation der Pulsenergie, mit anschließender statistischer Auswertung, aus der die ED_{50} -Werte (Wert, bei dem es in 50 % der Fälle zu einer ophthalmoskopisch sichtbaren Schädigung kommt) und die Steilheit, als Maß für die Genauigkeit der Schwellenwertbestimmung, berechnet werden können.

Ein Schwellenwert ist grundsätzlich abhängig von der Empfindlichkeit der Methodik, mit welcher er bestimmt werden kann. Dementsprechend lassen sich mit Untersuchungsmethoden, die feiner als die Ophthalmoskopie sind, Läsionen auch unterhalb der ophthalmoskopischen Schwelle nachweisen:

- Elektroretinographisch wurden Änderungen der b-Wellenhöhe festgestellt, wenn nur die Hälfte der Energie verwendet wurde, die nötig war, um ophthalmoskopisch gerade sichtbare Schäden zu produzieren (37).
- Enzyminaktivierung wurde meßbar, wenn Energien um 10 % - 15 % unterhalb der ophthalmoskopischen Schwelle verwandt wurden (14).

Auch anfängliche histologische Beschreibungen von einigen Stunden alten ophthalmoskopisch nachweisbaren thermischen Läsionen, wiesen darauf hin, daß die ophthalmoskopisch ermittelte Schwelle, mehr als einen minimalen Schaden angibt (23), denn solche Läsionen bei Kaninchen zeigten eine Schadensausdehnung, die das retinale Pigmentepithel und die äußeren Netzhautschichten mit Pyknose der Kerne von Pigmentepithel und von Stäbchen- und Zapfenzellen (die Photorezeptorzellen) umfaßte. Da die Stäbchen- und Zapfenzellen Ganglienzellen des ZNS sind, die nicht neugebildet werden können, führt ihre Zerstörung zu irreversiblen Funktionsausfällen (21).

Am Besten würden Funktionsausfälle, sowohl reversibler, als auch irreversibler Art, funktionell geprüft, d.h. z.B. mittels Visusbestimmung oder Farbsinnesprüfungen bei menschlichen Voluntären, deren Augen, wegen des Vorliegens anderweitig nicht behandelbarer Krankheiten (z.B. intraokuläre Tumoren), entfernt werden müssen, oder bei trainierten Primaten (15). Ergebnisse solcher Untersuchungen sind bisher nur vereinzelt durchgeführt

worden (11, 43). Sie sind schwierig zu erhalten und setzen eine außerordentlich umfangreiche Methodik voraus.

Eine weitere, sehr empfindliche Methode zum Nachweis von Netzhautläsionen ist die Fluoreszenzangiographie, die ohne größeren Aufwand durchgeführt werden kann und die bereits "geringfügige Defekte der Zellkontakte (tight junctions) der retinalen Pigmentepithelzellen anzeigt" (5).

1.3.2. Eigener Ansatz Sicherheitsabstände zu ermitteln

Durch experimentelle Ermittlung von Netzhautschwellenwerten für verschiedene Abstände zwischen Netzhaut und Laserfokus im Glaskörper, dem Vergleich der Schwellenwerte (Energien) mit klinisch benötigten Energien, sowie der Berücksichtigung der Übertragbarkeit der experimentellen Situation auf die klinische Situation, werden Sicherheitsabstände, die zu einem "minimalen" bzw. keinem Netzhautschaden führen, abgeschätzt.

2. MATERIAL UND METHODE

2.1. Physikalisch - optischer Aufbau

Zur Durchführung des Experiments wurde das Neodym:YAG-Lasersystem Mikroruptor II der Firma LASAG, mit den in Tabelle 1 angegebenen Betriebsdaten verwendet.

Tab. 1: Laserbetriebsdaten:

Q-switched-Betrieb
Fundamental mode
Pulsdauer $t = 12 \text{ ns}$
Wellenlänge $\lambda = 1064 \text{ nm}$
Fokussierungswinkel α in Luft = 16°

Da der Neodym:YAG-Laser im nahen Infrarotbereich ($\lambda = 1064 \text{ nm}$) emittiert, in einem Bereich des Lichtspektrums, der mit dem menschlichen Auge nicht mehr wahrnehmbar ist, wurde in das Lasersystem Mikroruptor II neben dem Neodym:YAG-Laser zusätzlich ein Helium-Neon-Laser, der als Zielsystem dient, eingebaut. Der rote Lichtstrahl des Helium-Neon-Lasers wird durch ein spezielles optisches System in 2 Strahlen gleicher Intensität aufgeteilt und zur kreisförmigen Rotation um den Neodym:YAG-Laserstrahl gebracht (Abb. 3).

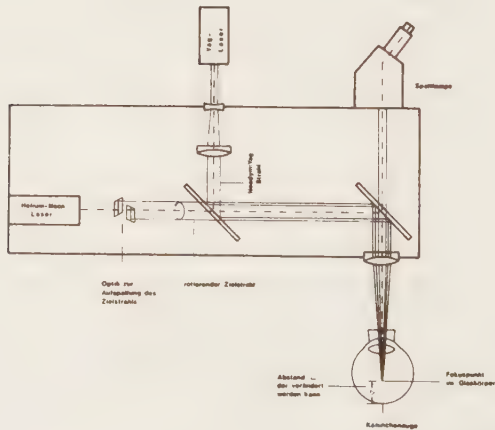


Abb. 3: Schematische Darstellung des Laseraufbaues mit Strahlenverlauf.

Mit Hilfe dieser optischen Anordnung wird es ermöglicht, den unsichtbaren Neodym:YAG-Laserstrahl exakt auf eine Struktur zu fokussieren:

- ist exakt auf eine Struktur fokussiert, so kreuzen sich die beiden Helium-Neon-Laserstrahlen, so daß für den Experimentator nur ein roter Punkt zu erkennen ist;
- ist nicht exakt auf die gewünschte Struktur fokussiert, d.h. liegt der Fokuspunkt vor oder hinter der gewünschten Struktur, erscheinen 2 rote Punkte, die kreisförmig rotieren.

Gleichzeitig ist der Helium-Neon-Laser eine Schutzvorrichtung bei den Experimenten, als auch bei der klinischen Anwendung im Glaskörper. In den Fällen, bei denen der Strahlenweg einer der beiden Helium-Neon-Laserstrahlen blockiert ist, z.B. durch die Iris bei Miosis, beginnt der Zielstrahl zu flackern. Dadurch wird versehentliches Vignettieren des Laserstrahles und somit Energieverlust im Fokus bzw. Schädigung an den vignettierten Strukturen verhindert. Ein geringfügiges Flackern des Zielstrahles ist manchmal nicht zu vermeiden, da die beiden Strahlenwege der Zielstrahlen physiologischerweise nicht ganz identisch sind.

Der Strahl des Neodym:YAG-Lasers (Abb. 3) wird mit Hilfe spezieller optischer Vorrichtungen aufgeweitet, um bei Eintritt ins Auge, vor allem durch die Verwendung unterschiedlicher Kontaktgläser (hier im Glaskörperbereich hat sich vor allem das Goldmann-Kontaktglas bewährt (41), welches im Experiment ausschließlich verwendet wurde) einen möglichst großen Fokussierungswinkel

und damit möglichst kleine Foci zu erzeugen. Dadurch können einerseits die zum Erreichen der break down Schwelle benötigten Pulsenergien (möglichst kleine Foci) und andererseits durch die Vergrößerung der bestrahlten Netzhautflächen (möglichst großer Fokussierungswinkel) (Abb. 4) die Schädigungswahrscheinlichkeit der Netzhaut gesenkt werden.

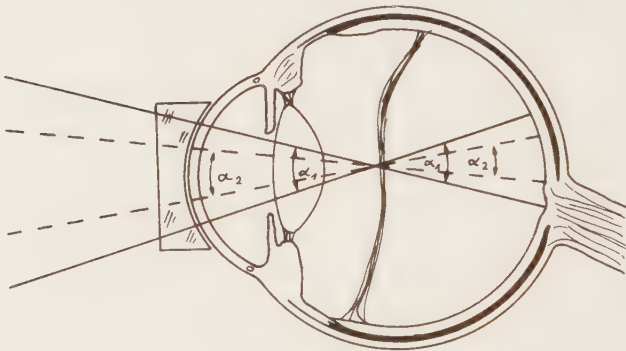


Abb. 4: Schematische Darstellung des Laserstrahlenverlaufes im System Kontaktglas - Auge mit großem (α_1) und kleinem (α_2) Fokussierungswinkel;
durchgezogene Linie $\hat{=}$ Strahlenverlauf bei großem Fokussierungswinkel α_1 ;
gestrichelte Linie $\hat{=}$ Strahlenverlauf bei kleinem Fokussierungswinkel α_2 .

Zur Ermittlung des Abstandes Δ zwischen Netzhaut und Laserfokus im Glaskörper wurde an der Spaltlampe des Lasers eine Meßuhr installiert (Abb. 5) (Näheres siehe 2.2.1. Tierexperimenteller Teil).

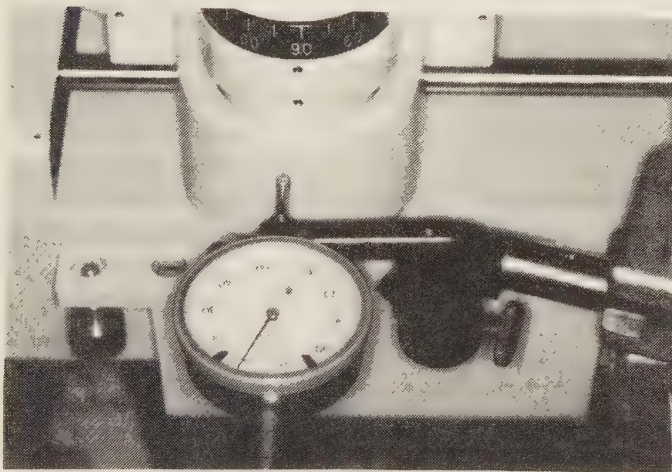


Abb. 5: An der Spaltlampe des Lasers befestigte Meßuhr, zur Ermittlung des Abstandes Δ zwischen Netzhaut und Laserfokus im Glaskörper

2.2. Versuchsdurchführung

2.2.1. Tierexperimenteller Teil

Als Versuchstiere wurden graue Chinchilla-Kaninchen, deren Gewicht zwischen 2,5 kg und 3,5 kg lag, verwendet,

die im Hinblick auf eine möglichst gleichmäßige Augenhintergrundspigmentierung und optisch klaren Medien des brechenden Apparates ausgesucht wurden. Ca. 15 Minuten vor dem Experiment wurden die Kaninchen durch intramuskuläre Injektion einer Kombination von Ketaminhydrochlorid (Ketanest[®]) (1,5 ml/kg KG) und Dihydrothiazinhydrochlorid (Rompun[®]) (0,5 ml/kg KG) anästhesiert. Anschließend wurden die Pupillen mit Tropicamid (Mydriaticum Roche[®]) und einer Lösung von Phenylephrinhydrochlorid (Neo-Synephrine[®]) auf einen Durchmesser von ungefähr 8 mm erweitert. Das Kaninchen wurde dann in einen Tierhalter, der Bewegungen in allen 3 Freiheitsgraden erlaubt, eingesetzt und der Kopf mit Hilfe spezieller Haltevorrichtungen fixiert (Abb. 6).



Abb. 6: Experimenteller Aufbau: Tierhalter mit Kaninchen

Mit Methylcellulose (Methocel[®]) wurde ein plankonkaves Kontaktglas (Goldmann-Kontaktglas) auf die Hornhaut des Kaninchens gebracht. Durch das Kontaktglas, oder wenn nötig, mit Hilfe eines Lidsperrers, wurden die Augenlider und die Nickhaut zurückgehalten, so daß für längere Zeit ein konstant guter Einblick auf den Fundus bestehen blieb.

Zunächst wurden mit dem Neodym:YAG-Laser bei langer Expositionszeit (sog. free-running-Betrieb; $t = 20 \text{ ms}$) ophthalmoskopisch deutlich sichtbare, graue bzw. weiße Markierungskoagulationen erzeugt. Dann wurde auf die Netzhautareale zwischen den Markierungskoagulationen fokussiert und gleichzeitig die an der Spaltlampe befestigte Meßuhr auf den Nullpunkt eingestellt. Anschließend wurde der Fokuspunkt um einen definierten Abstand Δ in den Glaskörper verschoben, der direkt an der Meßuhr abgelesen werden konnte (Abb. 7). (Zum Problem des tatsächlichen (bildseitigen) intraokulären Abstandes Δ' im Vergleich zu dem meßbaren (gegenstandseitigen) Abstand Δ siehe 2.3.1.)

Zur Ermittlung der Schwellenwerte für die untersuchten Abstände Δ von 3 mm, 4 mm und 5 mm (bzw. Δ' von 2 mm, 2,9 mm und 3,8 mm) wurden für jeden Abstand zwischen 100 und 150 Expositionen durchgeführt, wobei die Energie zwischen 0,3 mJ und 9,7 mJ variiert wurde, während die Pulsdauer von 12 ns konstant blieb.

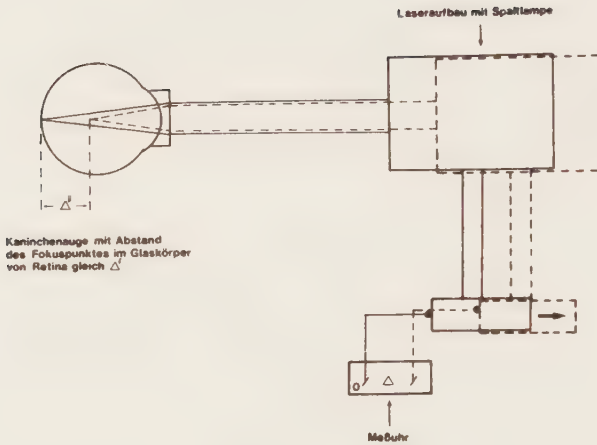


Abb. 7: Schematische Darstellung der Methode zur Ermittlung des Abstandes Δ' zwischen Fokuspunkt im Glaskörper und der Netzhaut;

(durchgezogene Linie $\hat{=}$ Fokuspunkt auf Retina;
gestrichelte Linie $\hat{=}$ Fokuspunkt im Glaskörper;

$\Delta \hat{=}$ mit der Meßuhr ermittelter Abstand zwischen Fokuspunkt im Glaskörper und Netzhaut;

$\Delta' \hat{=}$ tatsächlicher intraokulärer Abstand zwischen Laserfokus im Glaskörper und Netzhaut)

2.2.2. Ophthalmoskopisches und fluoreszenzangiographisches Schadenskriterium

Die Netzhautbereiche zwischen den Markierungsläsionen wurden nach der Exposition, während der gesamten Versuchsdauer über das in der Spaltlampe integrierte binokulare Mikroskop bei 16-facher Vergrößerung beobachtet.

Die sonst (nahezu) durchsichtige Netzhaut wird dabei am Schadensort trüb und hebt sich als meist weißliche Verfärbung vom rötlichen Augenhintergrund ab oder es kommt zu kurzzeitigen Pigmentverschiebungen im Pigmentepithel. Wurden innerhalb von 5 Minuten nach der Exposition derartige Veränderungen an der Netzhaut beobachtet, wurde es als ophthalmoskopisch sichtbare Läsion gewertet. Zum jeweiligen Ergebnis, Läsion oder keine Läsion, wurde die Expositionsenergie E , der Abstand Δ und das Auftreten eines optical break down notiert. Zur Dokumentation wurde nach dem Versuch am Laser der Fundus photographiert.

Anschließend wurde eine Fluoreszenzangiographie durchgeführt, wobei dem Kaninchen zunächst intravenös in eine Ohrvene 10 %ige Fluoreszeinlösung (1,5 ml) injiziert wurde. Ca. 15 Sekunden post injectionem wurde der Augenhintergrund mit einer Funduskamera mit den üblichen Anregungs- und Fluoreszenzfiltern photographiert. Dadurch konnten auch Netzhautläsionen, die ophthalmoskopisch nicht mehr sichtbar waren, nachgewiesen werden. Zur Auswertung wurde genauso wie bei der Ophthalmoskopie, Läsion oder keine Läsion, Expositionsenergie E und der Abstand Δ notiert.

2.2.3. Morphologische Untersuchungen

Die Kaninchenaugen wurden unmittelbar nach der Fluoreszenzangiographie enukleiert, sofort koronar an der Pars plana eröffnet und in 4 %igem gepuffertem Glutaraldehyd für 48 Stunden fixiert. Anschließend erfolgte die

Nachfixierung in Dalton's Chrom-Osmium-Lösung und Gewebseinbettung in Eponharz für die licht- und elektronenmikroskopische Bearbeitung. Von repräsentativen Läsionen wurden Serienschritte von 1,5 μm Dicke erstellt, um Ausdehnung und Zentrum des Schadens festzustellen. Die Schritte wurden dann mit Toluidin-blau gefärbt. Zwischen und nach den Serienschritten wurden Ultradünnschnitte für die Elektronenmikroskopie bei relevanten Läsionen auf einem Reichart OM U 2-Ultramikrotom angefertigt. Die Schritte wurden dann mit Uranylacetat und Bleicitrat behandelt und in einem Zeiss EM 9 S 2-Elektronenmikroskop betrachtet und photographiert.

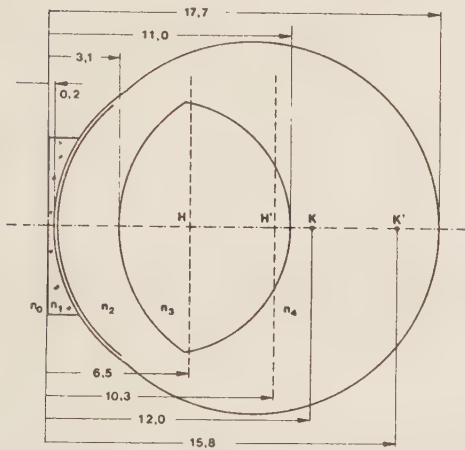
2.3. Optische Eigenschaften der Versuchsaugen

Wie in 2.2.1. Tierexperimenteller Teil beschrieben, wurden mit Hilfe der an der Spaltlampe des Lasers befestigten Meßuhr die Abstände Δ zwischen Netzhaut und Laserfokus im Glaskörper ermittelt.

Da bei Verwendung des Goldmann-Kontaktglases beim Kaninchenauge eine Restbrechkraft F_{Res} von ungefähr 60 dpt bestehen bleibt (26), wurden die mit der Meßuhr ermittelten Abstände Δ in die tatsächlichen intraokulären Abstände Δ' nach den Gesetzen der geometrischen Optik umgerechnet.

2.3.1. Umrechnung der Abstände Δ in Δ'

Der Umrechnung zugrundegelegt wurden die geometrisch-optischen Verhältnisse bei Kaninchenaugen nach Hughes (26) und die sich daraus für das System Kontaktglas - Auge ergebenden optischen Daten (Abb. 8).



Brechungs- indices

n_0	= 1
n_1	= 1,5
n_2	= 1,337
n_3	= 1,6
n_4	= 1,337

Abb. 8: Kaninchenauge nach Hughes (26) mit Kontaktglas
mit der Lage der Hauptebenen und Knotenpunkte
 $F_{Res} \approx 60 \text{ dpt}$

Die Berechnung wurde mit Hilfe der Linsengleichung durchgeführt (dazugehöriges Schema siehe Abb. 9).

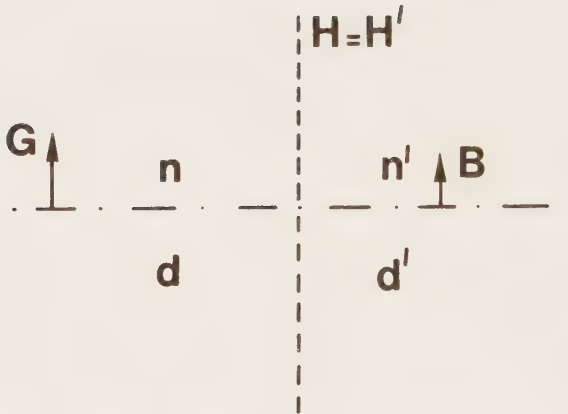


Abb. 9: Schematische Darstellung zum Problem der gegenstandsseitigen und bildseitigen Abstände mit Hauptebenen H bzw. H', den Brechungsindices n bzw. n' und den Abständen d bzw. d'

$$F_{\text{Res}} = \frac{n'}{d_{\Delta}} - \frac{n}{d_{\Delta}} \quad (1)$$

wobei in Gleichung (1):

$F_{\text{Res}} \hat{=}$ Restbrechkraft des Kaninchenauges bei System
Kontaktglas - Auge

$n = 1,0$
 $n' = 1,337$ } Brechungsindices
 $d'_{\Delta} = d'$ bei den untersuchten Abständen Δ von 3 mm,
4 mm und 5 mm
 $d'_{\text{O}} = 7,4 \text{ mm}$ ($\Delta = 0$, d.h. es wird auf die Retina
fokussiert)

Auflösung von Gleichung (1) nach d:

$$d_{\Delta} = \frac{n}{\frac{n'}{d_{\Delta}} - F_{\text{Res}}} \quad (2)$$

Mit Hilfe der Gleichung (2) kann d_0 für $d'_0 = 7,4 \text{ mm}$ berechnet werden.

Anhand von Gleichung (3) lassen sich $d_3 \text{ mm}$, $d_4 \text{ mm}$ und $d_5 \text{ mm}$ berechnen:

$$d_{\Delta} = d_0 - \Delta \quad (3)$$

Auflösung von Gleichung (1) nach d' :

$$d'_{\Delta} = \frac{n'}{\frac{n}{d_{\Delta}} + F_{\text{Res}}} \quad (4)$$

Mit Hilfe von Gleichung (4) können $d'_3 \text{ mm}$, $d'_4 \text{ mm}$ und $d'_5 \text{ mm}$ berechnet werden;

Die tatsächlichen intraokulären Abstände Δ' zwischen Netzhaut und Laserfokus im Glaskörper ergeben sich aus Gleichung (5):

$$\Delta'_{\Delta} = d'_0 - d'_{\Delta} \quad (5)$$

Durch Einsetzen der entsprechenden Werte in die Gleichungen (1) bis (5) ergeben sich für die Abstände Δ folgende tatsächlichen intraokulären Abstände Δ' (Tab. 2).

2.3.2. Umrechnung der Fokussierungswinkel α in α'

Durch die bestehende Restbrechkraft F_{Res} von ungefähr 60 dpt, ändert sich nicht nur der Abstand Δ , sondern auch der Fokussierungswinkel α bei den jeweilig untersuchten Abständen Δ .

Umrechnung des Winkels α bzw. $\frac{\alpha}{2}$ vom Gradmaß ins Bogenmaß:

$$\text{arc } \frac{\alpha}{2} = \frac{\frac{\alpha}{2} \cdot \pi}{180^\circ} \quad (1)$$

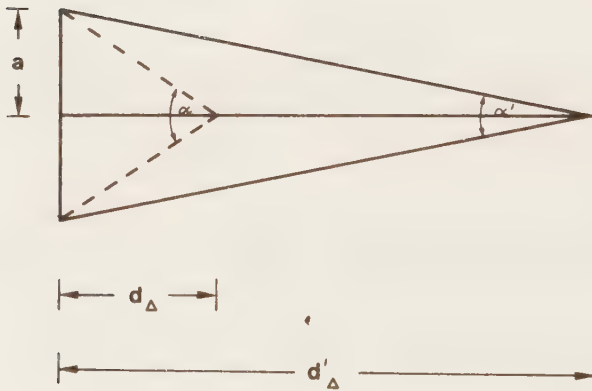


Abb. 10: Schematische Darstellung des Strahlenverlaufes zur Ermittlung des Fokussierungswinkels α' , wobei d_Δ und d'_Δ , den nach den Gleichungen (1) bis (4) in 2.3.1. ermittelten Werten entsprechen.

$\alpha \hat{=}$ Fokussierungswinkel in Luft = 16°

$\alpha' \hat{=}$ tatsächlicher Fokussierungswinkel

Aus Abb. 10 folgt:

$$\operatorname{arc} \frac{\alpha}{2} = \frac{a}{d_{\Delta}} \quad (2)$$

Durch Umformung von Gleichung (2) nach a ergibt sich:

$$a = \operatorname{arc} \frac{\alpha}{2} \cdot d_{\Delta} \quad (3)$$

Der tatsächliche Fokussierungswinkel α' im Bogenmaß läßt sich mit Hilfe von Gleichung (4) berechnen:

$$\operatorname{arc} \frac{\alpha'}{2} = \frac{a}{d'_{\Delta}} \quad (4)$$

wobei $\operatorname{arc} \frac{\alpha'}{2} \hat{=}$ Hälfte des tatsächlichen Fokussierungswinkels α' im Bogenmaß für die jeweilig untersuchten Abstände Δ' .

Der tatsächliche Fokussierungswinkel α' im Gradmaß ergibt sich aus Gleichung (5):

$$\alpha' = \frac{\frac{2a}{d'_{\Delta}} \cdot 180^{\circ}}{\pi} \quad (5)$$

Durch Einsetzen der entsprechenden Werte in die Gleichungen (1) bis (5) ergeben sich für die Fokussierungswinkel α folgende tatsächlichen Fokussierungswinkel α' (Tab. 2).

Tab. 2:

Abstand Δ	0	3 mm	4 mm	5 mm
Abstand Δ'	0	2 mm	2,9 mm	3,8 mm
Fokussierungswinkel α'	18°	16°	15°	14,5°

3. ERGEBNISSE

3.1. Statistische Auswertung

Zur Bestimmung der Schwellenwerte wurden wie in 2.2. Versuchsdurchführung beschrieben, Schädigungstests durchgeführt.

Aus der Gesamtzahl der Expositionen bei einem definierten Abstand Δ' zwischen Netzhaut und Laserfokus im Glaskörper und der Registrierung des Vorhandenseins oder Fehlens eines Netzhautschadens nach der Exposition (ophthalmoskopisch bzw. fluoreszenzangiographisch sichtbar), konnte die relative Häufigkeit, die der Schädigungswahrscheinlichkeit G der Retina entspricht, in Abhängigkeit von der Expositionsenergie E , ermittelt werden. Dabei wurde bei der Auswertung über alle Versuchsaugen für den jeweiligen Abstand Δ' , gemittelt, so daß in die Ergebnisse sowohl die experimentellen Ungenauigkeiten, als auch die individuellen Variationen der Versuchstiere bzw. -augen eingingen.

Als Hauptresultate können diesen Histogrammen diejenigen Energiewerte, bei denen mit 50 %iger Wahrscheinlichkeit ophthalmoskopisch bzw. fluoreszenzangiographisch sichtbare Schäden auftreten (ED_{50} -Werte) und die Steilheit des Kurvenverlaufes, die ein Maß für die Genauigkeit der Schwellenwertbestimmung darstellt, entnommen werden (Abb. 11 a,b; 12 a,b; 13 a,b).

Bei jeder Exposition wurde neben den Parametern Abstand Δ' und Expositionsenergie E , das Auftreten eines optical break down notiert. Die Auswertung wurde in gleicher

Weise wie für die Schädigungswahrscheinlichkeit G der Retina durchgeführt. Dabei wurde die relative Häufigkeit D des optical break down in Abhängigkeit von der Expositionsenergie E für jeden Abstand Δ' aufgetragen (Abb. 11 c; 12 c und 13 c).

Erläuterungen

zu den Abbildungen 11 a,b; 12 a,b und 13 a,b:

- Ordinate:
Schädigungswahrscheinlichkeit G der Retina in %
- Abszisse:
Expositionsenergie E in mJ
- n_{+} :
Expositionen, die zu einem Netzhautschaden führen
- n_{tot} :
Gesamtzahl der Expositionen

zu den Abbildungen 11 c; 12 c und 13 c:

- Ordinate:
Relative Häufigkeit D des optical break down in %
- Abszisse:
Expositionsenergie E in mJ
- n_{+} :
Expositionen, bei denen ein optical break down auftritt
- n_{tot} :
Gesamtzahl der Expositionen

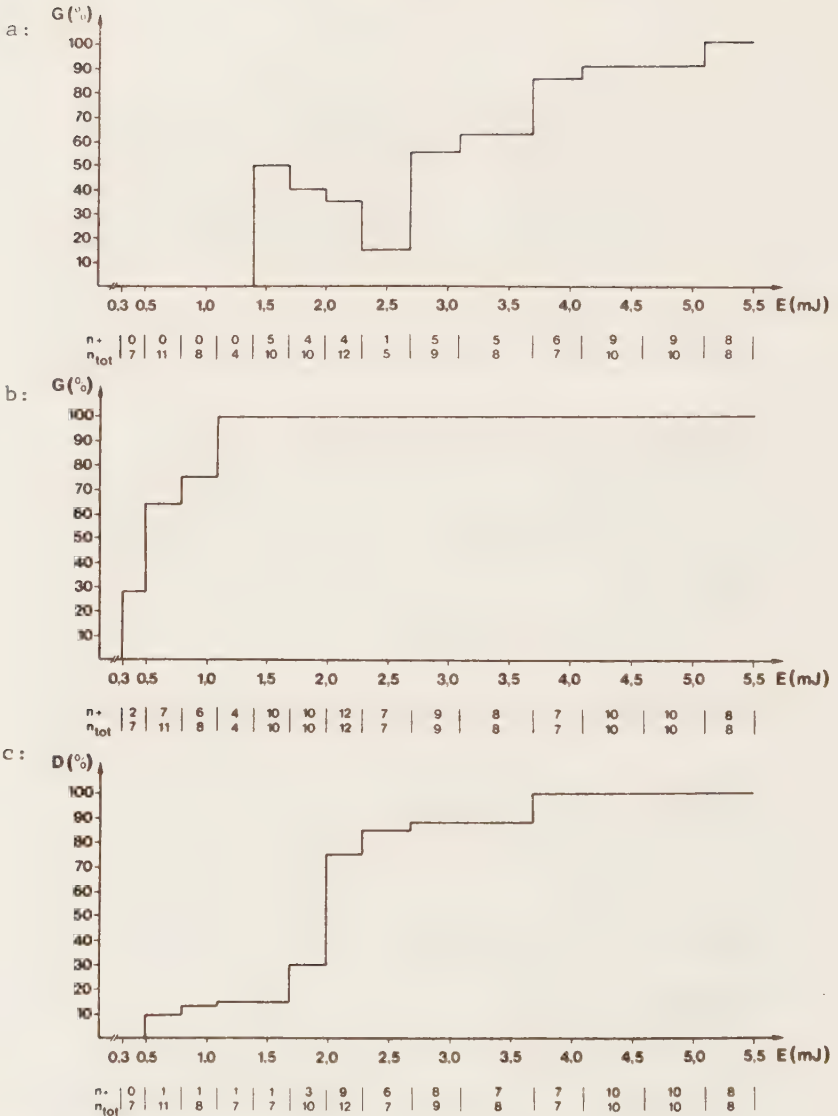


Abb. 11: Wahrscheinlichkeit G/D in Abhängigkeit von der Pulsenergie E; Abstand Fokus-Retina $\Delta' = 2$ mm
a: Wahrscheinlichkeit G der Erzeugung ophthalmoskopisch sichtbarer Schäden
b: Wahrscheinlichkeit G der Erzeugung fluoreszenzangiographisch sichtbarer Schäden
c: Wahrscheinlichkeit D des Erreichens der break down Schwelle

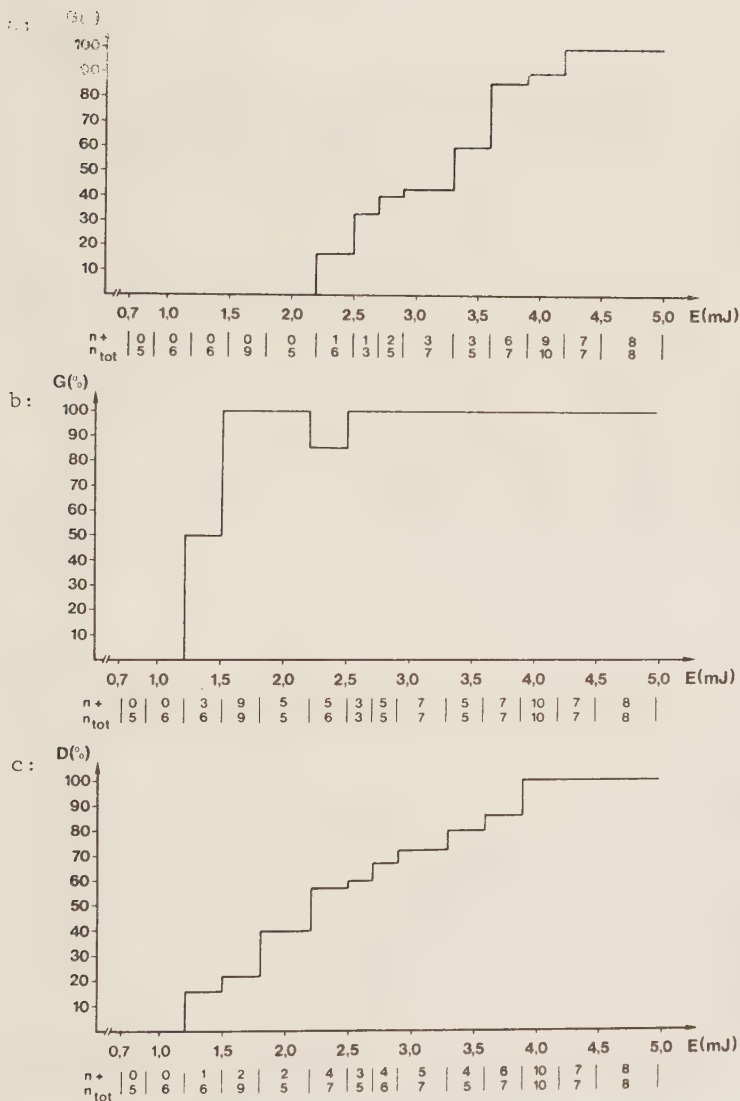


Abb. 12: Wahrscheinlichkeit G/D in Abhängigkeit von der Pulsenergie E; Abstand Fokus-Retina $\Delta' = 2,9$ mm
a: Wahrscheinlichkeit G der Erzeugung ophthalmoskopisch sichtbarer Schäden
b: Wahrscheinlichkeit G der Erzeugung fluoreszenzangiographisch sichtbarer Schäden
c: Wahrscheinlichkeit D des Erreichens der break down Schwelle

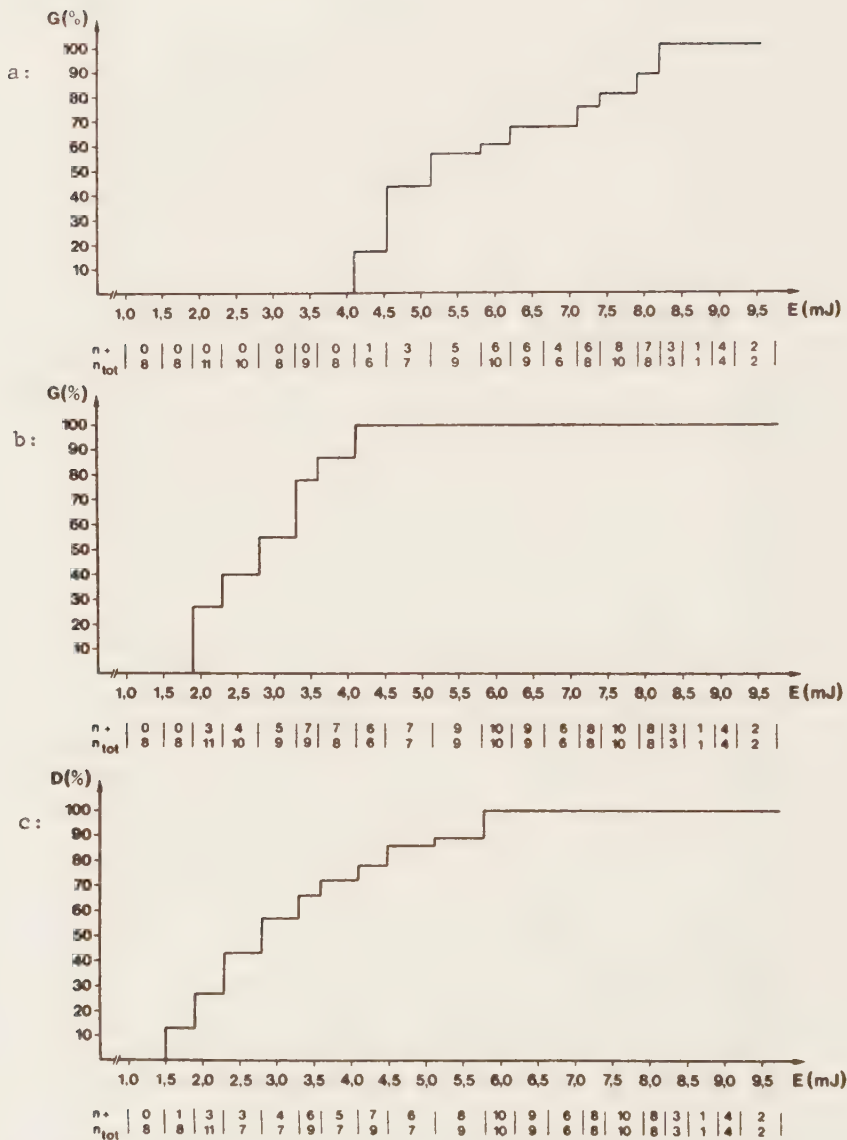


Abb. 13: Wahrscheinlichkeit G/D in Abhängigkeit von der Pulsenergie E; Abstand Fokus-Retina $\Delta' = 3,8$ mm
a: Wahrscheinlichkeit G der Erzeugung ophthalmoskopisch sichtbarer Schäden
b: Wahrscheinlichkeit G der Erzeugung fluoreszenzangiographisch sichtbarer Schäden
c: Wahrscheinlichkeit D des Erreichens der break down Schwelle

Tab. 3 zeigt eine zusammenfassende Darstellung der ermittelten Schwellenwerte für die untersuchten Abstände Δ' .

Tab. 3:

Abstand Δ'	ED ₅₀ fluo	ED ₅₀ ophth	ED ₅₀ bd
2 mm	0,4 mJ	1,5 mJ; 2,6 mJ	1,9 mJ
2,9 mm	1,4 mJ	3,0 mJ	2,2 mJ
3,8 mm	2,5 mJ	5,1 mJ	2,6 mJ

3.2. Ophthalmoskopie

Für die untersuchten Abstände Δ' von 2 mm, 2,9 mm und 3,8 mm zeigten die ophthalmoskopisch nachweisbaren Läsionen nur Unterschiede in ihrer radialen Ausdehnung, d.h. umso größer der Abstand von der Netzhaut wurde, umso größer war auch die radiale Ausdehnung der Läsion (Abb. 14 $\rightarrow_1$ und $\rightarrow_2$).

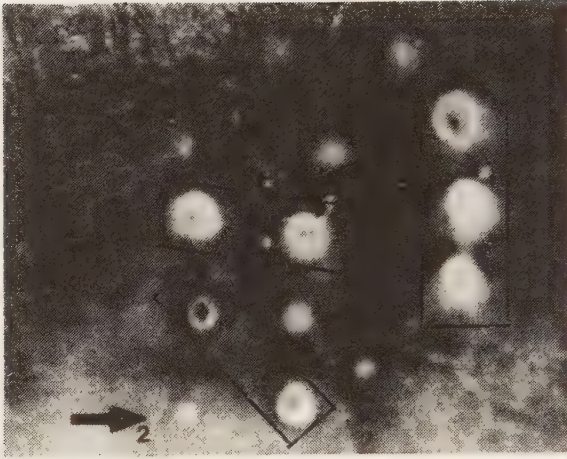


Abb. 14: Augenhintergrund (Fundusphoto) eines Kaninchens mit ophthalmoskopisch nachweisbaren Neodym:YAG-Laserläsionen (Q-switched) ($\rightarrow$ 1 und $\rightarrow$ 2)

$\rightarrow$ 1 Parameter: $E = 5,4 \text{ mJ}$
 $t = 12 \text{ ns}$
 $\Delta' = 3,8 \text{ mm}$
optical break down: +

$\rightarrow$ 2 Parameter: $E = 2,7 \text{ mJ}$
 $t = 12 \text{ ns}$
 $\Delta' = 2 \text{ mm}$
optical break down: +

Die Läsionen, die mit einem gekennzeichnet sind, stellen Markierungskoagulationen dar, die im free-running-Betrieb erzeugt wurden.

Bei allen untersuchten Abständen Δ' waren bei Netzhautschäden, die mit Expositionsenergien erzeugt wurden, die dem ophthalmoskopischen ED_{50} -Wert für den jeweiligen Abstand entsprachen, von ophthalmoskopisch unsichtbar, über schwach grauem bis zu weißem Erscheinungsbild alles möglich.

Bei Expositionsenergien, die kleiner als der ophthalmoskopische ED_{50} -Wert waren, traten insgesamt weniger ophthalmoskopisch sichtbare Läsionen auf, wobei der Anteil der ophthalmoskopisch nur mäßig sichtbaren, schwach grauen Netzhautverfärbungen zunahm, während bei Expositionsenergien, die größer als der ophthalmoskopische ED_{50} -Wert waren, die Netzhautschäden insgesamt häufiger auftraten und der Anteil der stärkeren (weißen) Läsionen überwog.

Retinale Blutungen wurden weder beim ophthalmoskopischen ED_{50} -Wert, noch bei Expositionsenergien, die kleiner oder größer als dieser waren, unabhängig von den untersuchten Abständen Δ' , beobachtet.

3.3. Fluoreszenzangiographie

Die fluoreszenzangiographisch nachweisbaren Läsionen verhielten sich, in Bezug auf ihre radiale Ausdehnung bei den untersuchten Abständen Δ' , wie die ophthalmoskopisch nachweisbaren Netzhautschäden, d.h. je größer der Abstand Δ' wurde, umso größer war die radiale Ausdehnung der Läsion.

Während die Netzhautläsionen, die mit Expositionsenergien erzeugt wurden, die im fluoreszenzangiographischen ED_{50} -Bereich lagen, eine fluoreszierende Intensität zeigten, die der der Markierungs-koagulationen ähnlich war (Abb. 15), waren bei Pulsenergien, die kleiner als der ED_{50} fluo-Wert waren, nur noch wolkenähnliche Strukturen zu erkennen (Abb. 16).

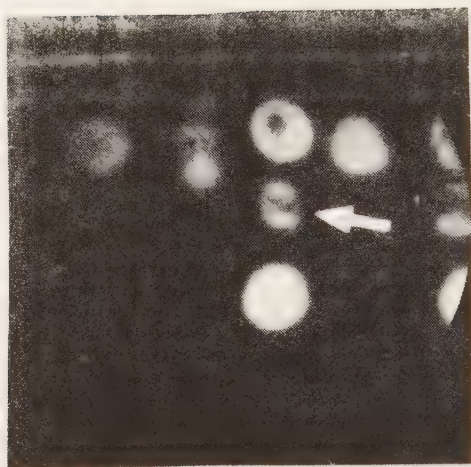


Abb. 15:

Fluoreszenzbild eines Kaninchenfundus mit Neodym:YAG-Laserläsion (Q-switched), erzeugt mit Expositionsenergien im $ED_{50 \text{ fluo}}$ -Bereich ($\rightarrow$);

$ED_{50 \text{ fluo}}$ (für $\Delta' = 2 \text{ mm}$)
= 0,4 mJ

Parameter:

$E = 0,5 \text{ mJ}$

$t = 12 \text{ ns}$

Abstand $\Delta' = 2 \text{ mm}$

optical break down: -

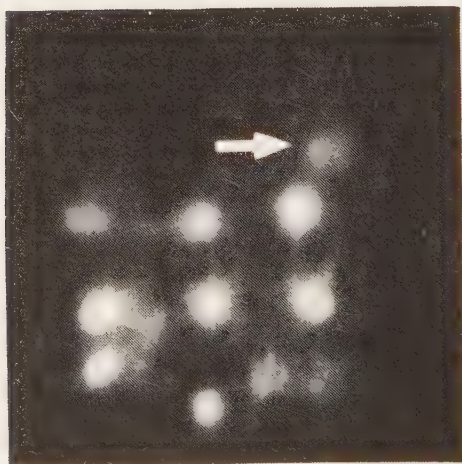


Abb. 16:

Fluoreszenzbild eines Kaninchenfundus mit Neodym:YAG-Laserläsion (Q-switched), erzeugt mit einer Pulsenergie, die kleiner als der $ED_{50 \text{ fluo}}$ -Wert war ($\rightarrow$);

$ED_{50 \text{ fluo}}$ (für $\Delta' = 3,8 \text{ mm}$)
= 2,5 mJ

Parameter:

$E = 2,1 \text{ mJ}$

$t = 12 \text{ ns}$

Abstand $\Delta' = 3,8 \text{ mm}$

optical break down: -

3.4. Morphologische Ergebnisse

Um das tatsächliche Ausmaß von Schwellenläsionen zu untersuchen, wurde nach der in 2.2.3. Morphologische Untersuchungen beschriebenen Methode für jeden Abstand Δ' vorgegangen.

3.4.1. Lichtmikroskopie

Die ophthalmoskopisch sichtbaren Schwellenläsionen zeigten zwar mit zunehmendem Abstand Δ' eine größere radiale Ausdehnung, doch waren bei allen Abständen die gleichen Netzhautstrukturen geschädigt.

Die Abbildungen 17 und 18 zeigen eine repräsentative ophthalmoskopisch nachweisbare Läsion (erzeugt mit einer Expositionsenergie, die dem ophthalmoskopischen ED₅₀-Wert entspricht) im lichtmikroskopischen Bild bei unterschiedlicher Vergrößerung.

Erläuterungen

zu den Abbildungen 17 bis 27:

- as = Außensegmente der Photorezeptoren
- Bm = Bruch'sche Membran
- chc = Choriocapillaris
- eks = externe Körnerschicht
- Gk = Glaskörper
- iks = interne Körnerschicht
- is = Innensegmente der Photorezeptoren
- mg = Melaningranula
- pyk = Pyknose der Zellkerne
- RPE = retinales Pigmentepithel
- Vk = Vakuole

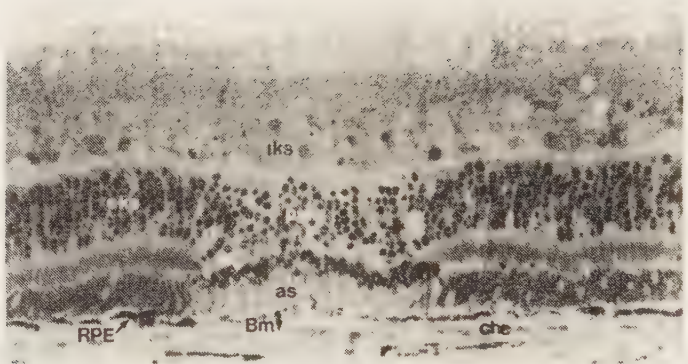


Abb. 17: Lichtmikroskopisches Bild eines histologischen Schnittes durch die Netzhaut eines Chinchilla-Kaninchens mit einer Neodym:YAG-Laserläsion; ophthalmoskopisch sichtbar; 1 Stunde nach der Exposition; $ED_{50 \text{ ophth}}$ (für $\Delta' = 3,8 \text{ mm}$) = 5,1 mJ

Parameter:
E = 5,1 mJ
t = 12 ns
 $\Delta' = 3,8 \text{ mm}$
optical break down: +

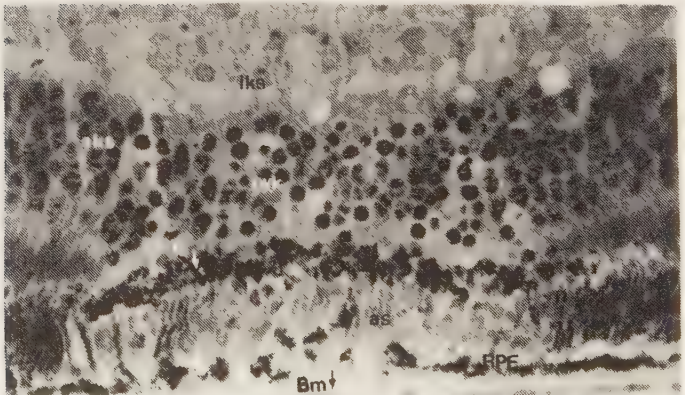


Abb. 18: Lichtmikroskopisches Bild eines histologischen Schnittes durch die Netzhaut eines Chinchilla-Kaninchens mit Neodym:YAG-Laserläsion;

Parameter: Siehe Abb. 17, gleiche Läsion bei stärkerer Vergrößerung, anderer Schnitt

Die lichtmikroskopischen Bilder (Abb. 17 und 18) zeigen einen in seiner radialen Ausdehnung relativ scharf begrenzten Schaden, der hauptsächlich nur die äußere Netzhauthälfte, bis zur Schicht der Photorezeptorzellkerne (externe Körnerschicht), betrifft. Die Kontinuität des retinalen Pigmentepithels ist aufgehoben, die Innen- und Außensegmente der Photorezeptoren sind verdichtet, verklumpt und zum Teil zerrissen. Im Bereich der externen Körnerschicht sind zahlreiche Zellkerne pyknotisch.

Bei ebenfalls ophthalmoskopisch sichtbaren Läsionen, die jedoch mit Expositionsenergien erzeugt wurden, die kleiner als der ophthalmoskopische ED_{50} -Wert waren, ergaben sich wiederum für sämtliche untersuchten Abstände Δ Läsionen ähnlichen morphologischen Aussehens. Die Schadenscharakteristik entspricht im Prinzip den Läsionen, die mit Pulsenergien erzeugt wurden, die im ophthalmoskopischen ED_{50} -Bereich lagen (Abb. 17 und 18), nur daß die radiale Ausdehnung, vor allem im neuralen Anteil der Netzhaut (Innen- und Außensegmente der Photorezeptoren, Pyknose der Zellkerne der externen Körnerschicht) wesentlich geringer ist (Abb. 19), während die radiale Ausdehnung des Pigmentepithelschadens (links in Abb. 20 sichtbar) sich nur geringfügig unterscheidet.

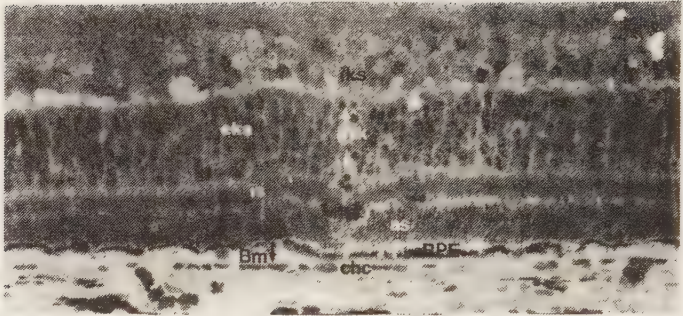


Abb. 19: Lichtmikroskopisches Bild eines histologischen Schnittes durch die Netzhaut eines Chinchilla-Kaninchens mit Neodym:YAG-Laserläsion, erzeugt mit einer Expositionsenergie im ophthalmoskopischen ED₅₀-Bereich; ophthalmoskopisch sichtbar; 1 Stunde nach der Exposition;
ED₅₀ ophth (für $\Delta' = 3,8$ mm) = 5,1 mJ

Parameter:

E = 3,6 mJ

t = 12 ns

$\Delta' = 3,8$ mm

optical break down: +

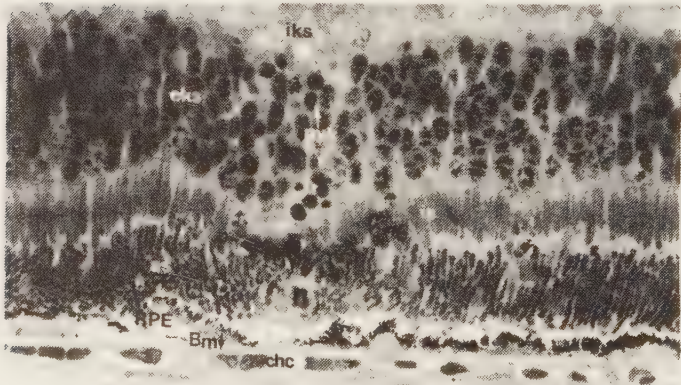


Abb. 20: Lichtmikroskopisches Bild eines histologischen Schnittes durch die Netzhaut eines Chinchilla-Kaninchens mit Neodym:YAG-Laserläsion;

Parameter:

Siehe Abb. 19, gleiche Läsion
bei stärkerer Vergrößerung,
anderer Schnitt

Bei abnehmender Expositionsenergie nahm das Schadens-
ausmaß bei allen untersuchten Abständen Δ' ab.

Die nur fluoreszenzangiographisch nachweisbaren Netzhautläsionen, sowohl die, die mit Pulsenergien im fluoreszenzangiographischen ED₅₀-Bereich, als auch solche, die mit Energien im fluoreszenzangiographischen ED₃₀-Bereich erzeugt wurden, zeigten lichtmikroskopisch lediglich ein defektes, aufgeworfenes Pigmentepithel, wobei der Kontakt zwischen den Außensegmenten der Photorezeptoren und dem apikalen Saum des Pigmentepithels verlorengegangen ist. Im Bereich der Photorezeptoren und der externen Körnerschicht lassen sich lichtmikroskopisch keine Schäden nachweisen (Abb. 21 und 22).

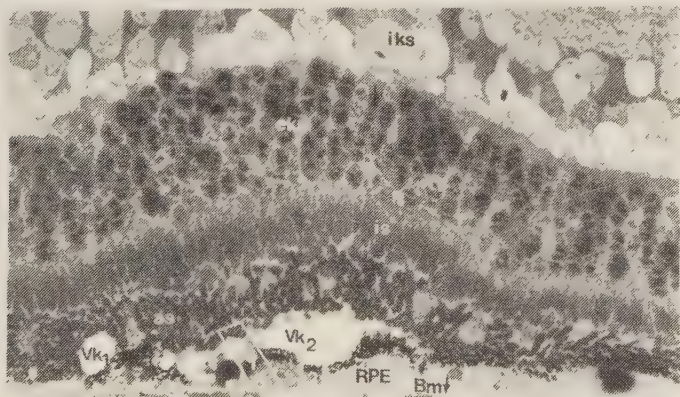


Abb. 21: Lichtmikroskopisches Bild eines histologischen Schnittes durch die Netzhaut eines Chinchilla-Kaninchens mit einer Neodym:YAG-Laserläsion, erzeugt mit einer Pulsenergie im fluoreszenzangiographischen ED₅₀-Bereich; fluoreszenzangiographisch sichtbar; 1 Stunde nach der Exposition;

ED₅₀ fluo (für $\Delta' = 2,9$ mm) = 1,4 mJ

Parameter: E = 1,5 mJ
t = 12 ns
 $\Delta' = 2,9$ mm
optical break down: +

Die beiden Vakuolen Vk_1 und Vk_2 sind ein Lipoidgranulum (physiologisch bei Kaninchen-netzhaut vorhanden) (Vk_1) und eine vermutlich durch die Präparation entstandene Vakuole (Vk_2).

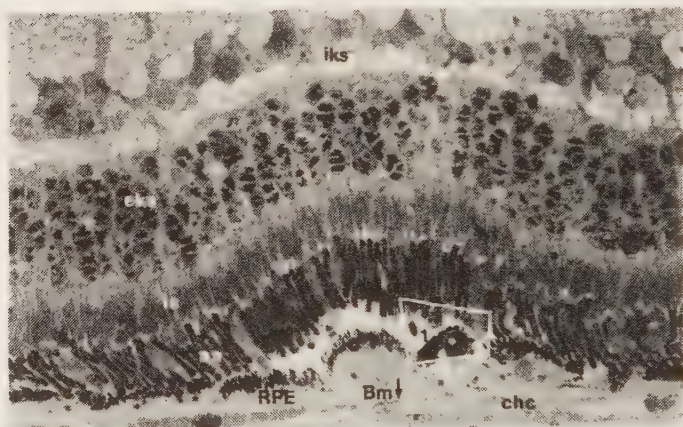


Abb. 22: Lichtmikroskopisches Bild eines histologischen Schnittes durch die Netzhaut eines Chinchillakaninchens mit Neodym:YAG-Laserläsion, erzeugt mit einer Pulsenergie im fluoreszenzangiographischen ED_{30} -Bereich; fluoreszenzangiographisch sichtbar; 1 Stunde nach der Exposition; $ED_{30} \text{ fluo}$ (für $\Delta' = 2,9 \text{ mm}$) = $1,4 \text{ mJ}$

Parameter: $E = 1,1 \text{ mJ}$
 $t = 12 \text{ ns}$
 $\Delta' = 2,9 \text{ mm}$
 optical break down: -

3.4.2. Elektronenmikroskopie

Die im fluoreszenzangiographischen Schwellenbereich liegenden Netzhautschäden (d.h. Schäden, die fluoreszenzangiographisch sichtbar, jedoch ophthalmoskopisch nicht sichtbar

waren) wurden zusätzlich elektronenmikroskopisch untersucht, um auch geringfügige Defekte der Photorezeptoren, des Pigmentepithels, der Bruch'schen Membran und der Choriocapillaris nachweisen zu können.

Die Abbildungen 23 bis 25 sind die elektronenmikroskopischen Bilder, der in Abb. 21 lichtmikroskopisch gezeigten Netzhautläsion (erzeugt mit Pulsenergie im ED₅₀ fluo-Bereich).

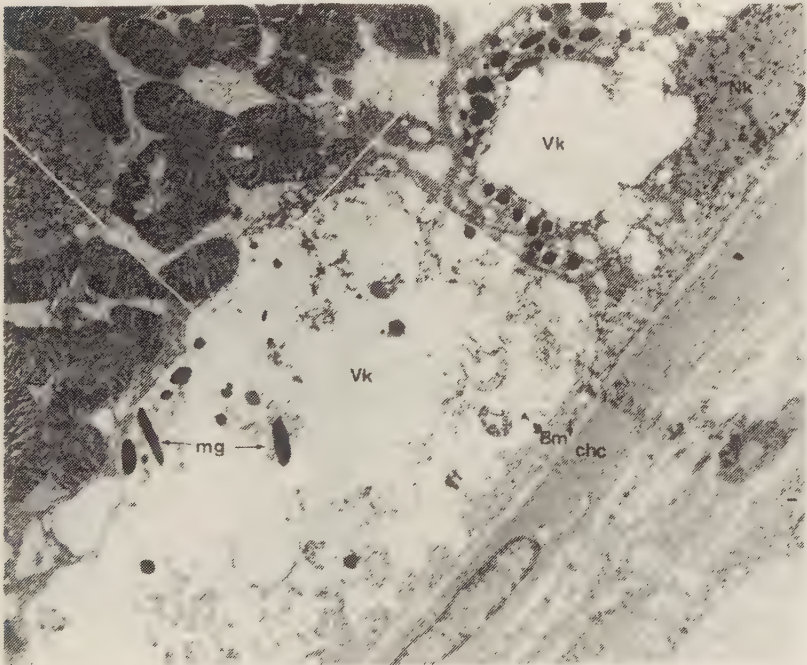


Abb. 23: Elektronenmikroskopisches Bild der lichtmikroskopisch in Abb. 21 dargestellten, nur fluoreszenzangiographisch nachweisbaren, Netzhautläsion (erzeugt mit einer Pulsenergie im ED₅₀ fluo-Bereich);
(Dargestellter Bereich in Abb. 21 mit 1 gekennzeichnet)

Parameter: Siehe Abb. 21

Im Schadenszentrum (Abb. 23) ist das retinale Pigmentepithel von Vakuolen durchsetzt. Die Zellgrenzen zwischen den Pigmentepithelzellen sind nicht mehr nachweisbar. In der Schadensperipherie zeigt sich ein ausgeprägtes Ödem der Pigmentepithelzellen, sowie deren Stoffwechselorganellen. Die Zellgrenzen sind in diesem Bereich zwar nachweisbar, jedoch weisen die Zellkontakte (Zonulae occludentes et adhaerentes) Abbrüche in ihrer Kontinuität auf (Abb. 24 zk →).

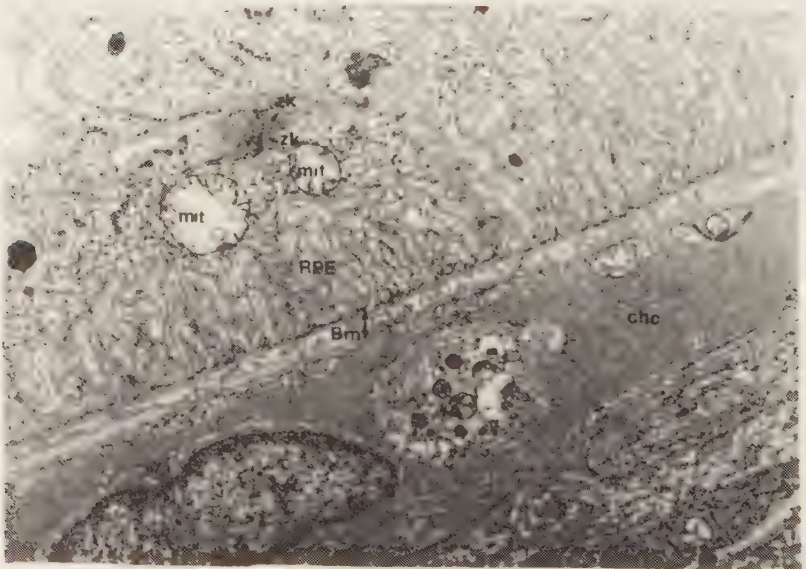


Abb. 24: Elektronenmikroskopisches Bild der Schadensperipherie der in Abb. 21 lichtmikroskopisch gezeigten Netzhautläsion (erzeugt mit Pulsenergie im ED₅₀ fluo-Bereich);
(Dargestellter Bereich in Abb. 21 mit 2 □ gekennzeichnet)
Parameter: Siehe Abb. 21

Wie Untersuchungen von Borland et al. (5) zeigten, kann durch solche defekte Zellkontakte Fluoreszeinfarbstoff diffundieren.

Da im fluoreszenzangiographischen Bild die räumliche Ausdehnung der Fluoreszeinleckage der Netzhautläsionen größer ist, als dem Schadenszentrum im histologischen Bild (licht-und elektronenmikroskopisch der Bereich der defekten Außensegmente der Photorezeptoren) entspricht, beweist, daß für den Durchtritt des Fluoreszeinfarbstoffes in der Schadensperipherie die Kontinuitätsunterbrechung der Zellkontakte zwischen den Pigmentepithelzellen verantwortlich ist.

Die Bruch'sche Membran scheint, sowohl im Schadenszentrum (Abb. 23), als auch in der Peripherie (Abb. 24) intakt zu sein, ebenso die Choriocapillaris, die im gesamten Schadensbereich durchgängig ist und keine Endothelveränderungen zeigt (Abb. 23 und 24).

Im Schadenszentrum sind bei stärkerer Vergrößerung Alterationen der Photorezeptoraußensegmente zu erkennen. Die Außensegmente erscheinen zum Teil aufgebrochen und Teile sind herausgesprengt (Abb. 25 a, b →), was auf eine mechanische Schadensursache hindeutet, während in der Schadensperipherie keine Alterationen der Photorezeptoren mehr nachweisbar sind. Die disc-ähnlichen Veränderungen in den Außensegmenten sind präparationsbedingt (Abb. 25 d →).



Abb. 25: Elektronenmikroskopisches Bild der Photo-
rezeptoraußensegmente von Abb. 21 bei
stärkerer Vergrößerung;
(Dargestellter Bereich mit 2 □ in Abb. 23
gekennzeichnet)

Parameter: Siehe Abb. 21

Eine ähnliche Schadenscharakteristik weisen die Netzhautläsionen auf, die mit Pulsenergien im ED₃₀ fluo⁻ Bereich erzeugt wurden, obwohl in diesen Fällen, im Gegensatz zu den Expositionsenergien im ED₅₀ fluo⁻ Bereich kein optical break down auftrat (Abb. 26 und 27).

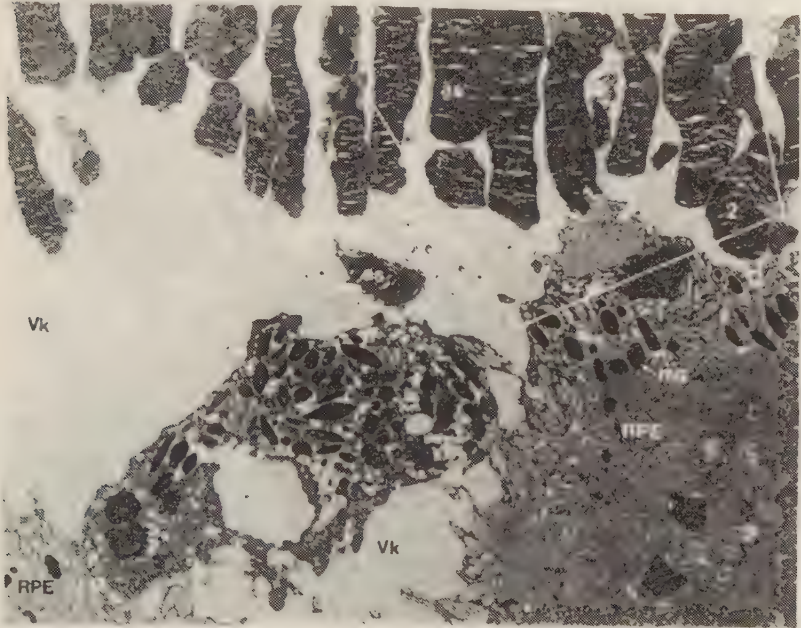


Abb. 26: Elektronenmikroskopisches Bild der in Abb.22 lichtmikroskopisch gezeigten Netzhautläsion, erzeugt mit einer Pulsenergie im ED₃₀ fluo⁻ Bereich; (Dargestellter Bereich im lichtmikroskopischen Bild von Abb. 22 mit 1 □ gekennzeichnet)

Parameter: Siehe Abb. 22

Das Pigmentepithel zeigt wie bei den Läsionen im ED₅₀ fluo⁻ Bereich im Schadenszentrum eine vakuoläre Degeneration (Abb. 26) und in der Peripherie ein ausgeprägtes Ödem der Zellen und ihrer Stoffwechselorganellen. Auch im Bereich

der Photorezeptoraußensegmente sind ähnliche Alterationen wie im ED_{50} fluo-Bereich nachweisbar (Abb. 27), die auf eine mechanische Schadensursache, ausgehend vom Pigmentepithel, hindeuten.

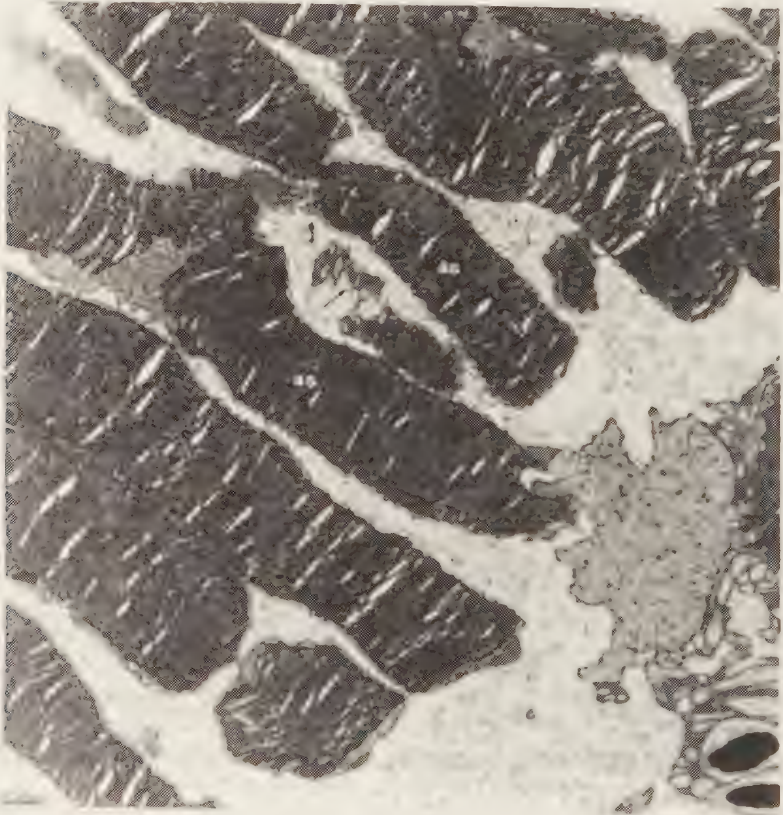


Abb. 27: Elektronenmikroskopisches Bild der Photorezeptoraußensegmente von Abb. 22 bei stärkerer Vergrößerung; (Dargestellter Bereich in Abb. 26 mit 2 ☐ gekennzeichnet)

Parameter: Siehe Abb. 22

3.5. Linsenschäden

Während bei den untersuchten Abständen Δ' von 2 mm und 2,9 mm keine Veränderungen an der Linse, in Form von Trübung oder Rissen in der hinteren Linsenkapsel, nachzuweisen waren, traten beim Abstand Δ' von 3,8 mm bei Expositionsenergien von 7,5 mJ und höheren Energiewerten an Ausmaß zunehmende Linsenschäden auf.

Bei genauerer Untersuchung mit der Spaltlampe zeigten sich Risse und Löcher in der hinteren Linsenkapsel (Abb. 28), sowie eine massive Trübung des Linsenkernes, die sich wenige Minuten nach der Exposition einstellte.



Abb. 28:

Spaltlampenmikroskopisches Bild einer Läsion der hinteren Linsenkapsel;

Parameter:

$E = 8,2 \text{ mJ}$

Abstand Retina-Fokus

$\Delta' = 3,8 \text{ mm}$

4. DISKUSSION

4.1. Histogramm für $\Delta' = 2$ mm bei ophthalmoskopischer Fundusbeurteilung

Die Schädigungswahrscheinlichkeit G der Retina nimmt in allen, in 3.1. Statistische Auswertung, gezeigten Histogrammen bei zunehmender Expositionsenergie E zu, mit Ausnahme des Histogrammes für den Abstand Δ' von 2 mm mit ophthalmoskopischem Schadenskriterium, welches einen "muldenförmigen" Verlauf zeigt (Abb. 29).

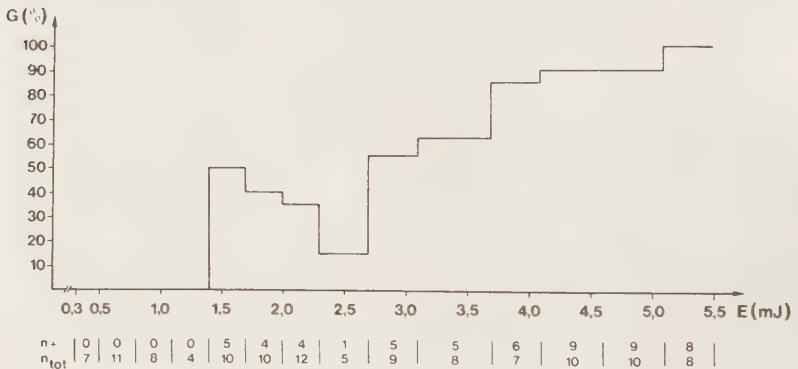


Abb. 29: Schädigungswahrscheinlichkeit G in Abhängigkeit von der Pulsenergie E ; ophthalmoskopisches Schadenskriterium; Abstand Fokus-Retina $\Delta' = 2$ mm

Ab einer Expositionsenergie von 1,4 mJ ist in 50 % der Fälle mit einem Netzhautschaden zu rechnen. Im Gegensatz zu den anderen untersuchten Abständen Δ'

steigt die Schädigungswahrscheinlichkeit G der Retina nicht mit zunehmender Expositionsenergie an, sondern nimmt ab und erreicht zwischen 2,3 mJ und 2,7 mJ einen Wert von $\sim 14\%$. Von 2,7 mJ an steigt G mit zunehmender Expositionsenergie E wieder an.

4.1.1. Physikalische Grundlagen

Um den Verlauf der Schädigungswahrscheinlichkeit G erklären zu können, sind einige physikalische Grundlagen notwendig.

In diesem Experiment war der Applikationsort der Laserenergie des kurzgepulsten Neodym:YAG-Lasers der Glaskörper. Da in diesem Bereich keine Strukturen existieren, die aufgrund linearer Absorption die Laserstrahlung absorbieren können, muß die Energiedeponierung über nicht-lineare Absorptionsprozesse, dem sog. "optical break down", erfolgen, welche Leistungsdichten in der Größenordnung von 10^{10} W/cm² am Applikationsort voraussetzen (3).

Wird nun am Applikationsort die Leistungsdichte, in der Größenordnung von 10^{10} W/cm², nicht erreicht, d.h. bleibt der Laserpuls unterschwellig (Abb. 30), tritt kein optical break down auf und die Folge davon ist, daß die gesamte eingestrahlte Energie (schraffierter Bereich in Abb. 30) den Fokuspunkt im Glaskörper transmittiert, die Netzhaut erreicht und durch lineare Absorption an den pigmentierten Strukturen der Retina zu Schäden führen kann.

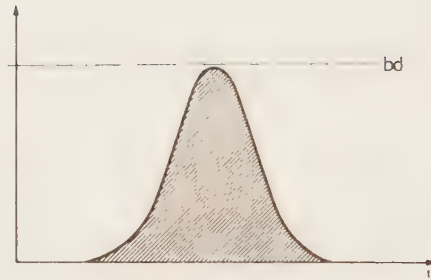


Abb. 30: Schematische Darstellung eines unterschwelligen Laserpulses

$bd \hat{=}$ Schwelle, die erreicht werden muß, damit
ein optical break down auftritt

$t \hat{=}$ Zeit

$I \hat{=}$ Intensität

Schraffierter Bereich $\hat{=}$ Energie, die den Fokus-
punkt im Glaskörper transmittiert und die
Netzhaut erreicht

Im anderen Fall, wenn der Laserpuls überschwellig ist (Abb. 31), tritt der optical break down mit Plasma-bildung und hoher Absorption im Bereich des Laserfokus auf, so daß praktisch nur noch derjenige Teil der eingestrahlten Energie, der unterhalb der break down Schwelle liegt, den Fokuspunkt im Glaskörper transmittiert und die Netzhaut erreicht (schraffierter Bereich in Abb. 31).

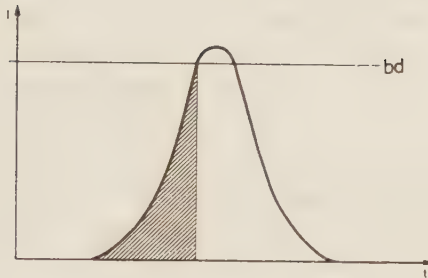


Abb. 31: Schematische Darstellung eines überschwelligen Laserpulses

$bd \hat{=}$ optical break down Schwelle

$t \hat{=}$ Zeit

$I \hat{=}$ Intensität

Schraffierter Bereich $\hat{=}$ Energie, die den Fokuspunkt im Glaskörper transmittiert und die Retina erreicht

4.1.2. Erklärung und Vergleich des Histogramms

Zur Erklärung des Histogramms ist eine gegenüberstellende Darstellung zwischen dem Histogramm der Schädigungswahrscheinlichkeit G der Retina für $\Delta' = 2$ mm bei ophthalmoskopischer Fundusbeurteilung und dem Histogramm der Häufigkeit D des optical break down bei diesem Abstand Δ' notwendig (Abb. 32 a und b). Vergleicht man den Verlauf der Schädigungswahrscheinlichkeit G der Retina (Abb. 32 a) mit der Häufigkeit D des optical break down (Abb. 32 b), so ist zu erkennen, daß bei Expositionsenergien zwischen 0,5 mJ und 1,7 mJ nur in 10 % bis 15 % der Fälle ein optical break down

auftritt, d.h., daß in 85 % bis 90 % der Fälle die gesamte Pulsenergie den Fokuspunkt im Glaskörper transmittiert und die Netzhaut erreicht (vgl. Abb. 30). Die Energiewerte von 0,5 mJ bis 1,4 mJ reichen aber anscheinend nicht aus, um einen ophthalmoskopisch nachweisbaren Schaden zu erzeugen. Die Grenze zur Erzeugung eines ophthalmoskopisch sichtbaren Schadens muß bei ungefähr 1,4 mJ liegen, da in diesem Bereich die Schädigungswahrscheinlichkeit G auf 50 % ansteigt. Bei weiter zunehmender Pulsenergie nimmt die Häufigkeit des optical break down zu, d.h., daß immer öfter nur der Teil der Pulsenergie den Fokuspunkt im Glaskörper transmittiert, der unterhalb der break down Schwelle liegt (vgl. Abb. 31) und gleichzeitig nimmt deshalb möglicherweise die Schädigungswahrscheinlichkeit G ab. Bei Expositionsenergien von 2,5 mJ tritt der optical break down in ~90 % der Fälle auf und die Schädigungswahrscheinlichkeit G beträgt nur noch ungefähr 14 %.

Da jedoch mit weiter zunehmender Pulsenergie die Laserpulse immer höher über der break down Schwelle liegen, nimmt anscheinend auch der Anteil, der den Fokuspunkt transmittierende Energie zu (schraffierter Bereich in Abb. 31 vergrößert sich). Folglich nimmt durch die ständige Vergrößerung des transmittierenden Energieanteils auch die Schädigungswahrscheinlichkeit G der Retina wieder zu, da immer häufiger Energien die Retina erreichen, die zu einem ophthalmoskopisch sichtbaren Schaden führen. Bei 5 mJ wird schließlich der 100 %-Wert für die Schädigungswahrscheinlichkeit G erreicht, bei einer Häufigkeit des optical break down von 100 %.

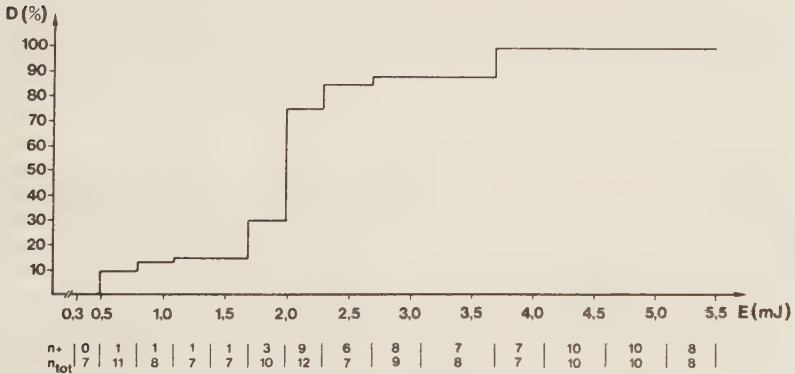
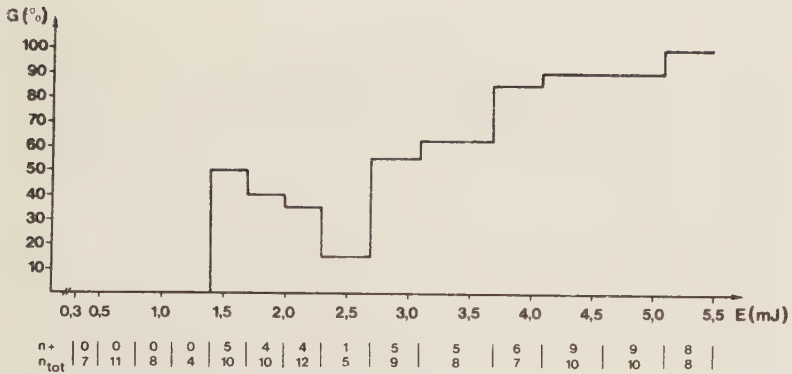


Abb. 32: Gegenüberstellende Darstellung der
Schädigungswahrscheinlichkeit G in
Abhängigkeit von der Pulsenergie
(ophthalmoskopisches Schadenskriterium;
 $\Delta' = 2$ mm) (a)
und der Häufigkeit D des optical break
down in Abhängigkeit von der Pulsenergie
($\Delta' = 2$ mm) (b)

a: Ordinate: Schädigungswahrscheinlichkeit G in %

Abszisse: Expositionsenergie E in mJ

b: Ordinate: Häufigkeit D des optical break down in %

Abszisse: Expositionsenergie E in mJ

Mit Hilfe verschiedener mathematischer Ansätze wurde versucht, den den Fokuspunkt transmittierenden Energieanteil bei den einzelnen Abständen Δ' für unterschiedliche Pulsenergien, zu berechnen, um das Problem zu klären, warum dieser "muldenförmige" Verlauf der Schädigungswahrscheinlichkeit G der Retina nur beim Abstand Δ' von 2 mm aufgetreten ist (Abb. 11 a) und bei den anderen untersuchten Abständen Δ' nicht, was jedoch aufgrund einiger unbekannter Variablen zu keinem befriedigenden Ergebnis führte. Da die Versuchsbedingungen bei allen untersuchten Abständen Δ' gleich waren und der Bereich des "muldenförmigen" Verlaufes mehrfach überprüft wurde, konnte ein systematischer Fehler ausgeschlossen werden.

Vergleicht man die Histogramme für die Schädigungswahrscheinlichkeit G der Retina mit den Histogrammen für die Häufigkeit D des optical break down für die jeweiligen Abstände Δ' (siehe Kap. 3.1. Statistische Auswertung), so ist zu erkennen, daß die Häufigkeitszunahme des optical break down für die Abstände Δ' von 2,9 mm und 3,8 mm nicht in dem Maße stattfindet, wie beim Abstand von 2 mm. Beim Abstand Δ' von 2 mm z.B. steigt die Häufigkeit des optical break down von 30 % bei Energiewerten zwischen 1,7 mJ und 2,0 mJ, auf nahezu 90 % bei Energiewerten um 2,5 mJ an. Genau dieser Bereich entspricht der Abnahme der Schädigungswahrscheinlichkeit G der Retina.

Beim Abstand Δ' von 2,9 mm nimmt die Häufigkeit D des optical break down wesentlich langsamer zu. Bei Energiewerten um 2,3 mJ ist zwar in 50 % der Fälle ein optical break down vorhanden, jedoch wird der 90 %-Wert nicht so

schnell erreicht wie beim Abstand Δ' von 2 mm, sondern erst nach allmählichem Anstieg bei einer Pulsenergie von 3,8 mJ. Ähnliches zeigt sich auch beim Abstand Δ' von 3,8 mm.

Folglicherweise könnten durch den langsameren Häufigkeitsanstieg des optical break down bei den untersuchten Abständen Δ' von 2,9 mm und 3,8 mm, im Gegensatz zum Abstand Δ' von 2 mm, bereits wieder ein Energiebereich erreicht werden, bei dem die den Fokuspunkt im Glaskörper transmittierende Energie so hoch ist, daß ophthalmoskopisch sichtbare Netzhautschäden erzeugt werden.

4.2. Anstieg der bd-Schwellen

Neben den ED_{50} -Werten für die Schädigungswahrscheinlichkeit G der Retina wurden auch die ED_{50} -Werte für die Häufigkeit D des optical bread down für die untersuchten Abstände Δ' ermittelt.

Wie in 3.1. Statistische Auswertung ersichtlich ist, hat sich der break down-Schwellenwert ($ED_{50\text{ bd}}$) bei zunehmendem Abstand Δ' zwischen Netzhaut und Fokuspunkt im Glaskörper in höhere Energiebereiche verschoben.

Dieses Verhalten der bd-Schwellen kann mit den Gesetzen der Gauss'schen Optik (2) erklärt werden.

Der Fokus im Glaskörper stellt im eigentlichen Sinn keinen Punkt, sondern eine Fläche mit einem bestimmten Durchmesser dar (Abb. 33).

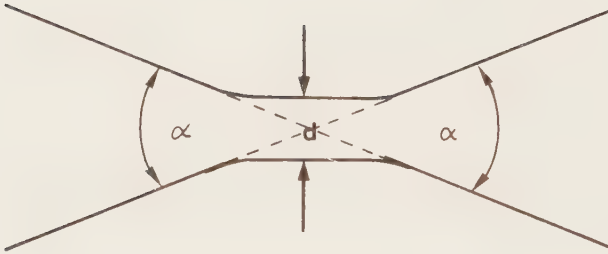


Abb. 33: Schematische Darstellung des Strahlenverlaufes im Fokusbereich
 $\alpha \hat{=}$ Fokussierungswinkel
 $d \hat{=}$ Fokusbereich

Nach den Gesetzen der Gauss'schen Optik gilt folgende Beziehung:

$$\alpha \cdot d = \frac{4 \cdot \lambda}{\pi \cdot n} \quad (1)$$

wobei $\alpha \hat{=}$ Fokussierungswinkel
 $d \hat{=}$ Fokusbereich
 $n \hat{=}$ Brechungsindex
 $\lambda \hat{=}$ Wellenlänge des emittierten Laserlichtes

Die Berechnung des Fokusbereichs $d'_{\Delta'}$ für die Abstände Δ' von 2 mm, 2,9 mm und 3,8 mm erfolgt durch Umformung der Gleichung (1) nach $d_{\Delta'}$ bzw. $d'_{\Delta'}$:

$$d'_{\Delta'} = \frac{4 \cdot \lambda}{\pi \cdot n'} \cdot \frac{1}{\alpha'} \quad (2 \text{ a})$$

wobei $\frac{4 \cdot \lambda}{\pi \cdot n'} = K'$

$\lambda \hat{=}$ Wellenlänge des emittierten Laserlichtes = 1064 nm

$n' \hat{=}$ Brechungsindex = 1,337

Durch Einsetzen von K' ergibt sich Gleichung (2 b):

$$d'_{\Delta'} = K' \cdot \frac{1}{\alpha'} \quad (2 \text{ b})$$

wobei $K' \hat{=}$ 1013,3 nm

$\alpha' \hat{=}$ tatsächlicher Fokussierungswinkel (siehe Kap. 2.3.2.)

$d'_{\Delta'} \hat{=}$ Fokusbereich unter Berücksichtigung der Restbrechkraft von 60 dpt für das System Kontaktglas-Auge beim Kaninchen nach Hughes (26) für den jeweiligen Abstand Δ'

Durch Einsetzen der entsprechenden Fokussierungswinkel α' für die jeweiligen Abstände Δ' ergeben sich nach Gleichung (2 b) folgende Fokusbereichs $d'_{\Delta'}$:

Tab. 4: Fokusbereichs $d'_{\Delta'}$

$$d'_{2 \text{ mm}} = 3,6 \text{ } \mu\text{m}$$

$$d'_{2,9 \text{ mm}} = 3,9 \text{ } \mu\text{m}$$

$$d'_{3,8 \text{ mm}} = 4,1 \text{ } \mu\text{m}$$

Aus den Fokusburchmessern $d'_{\Delta'}$ ergeben sich folgende Fokusflächen $A'_{\Delta'}$:

<u>Tab. 5:</u>	<u>Fokusflächen $A'_{\Delta'}$</u>
$A'_{2 \text{ mm}}$	$= 10,2 \text{ } \mu\text{m}^2$
$A'_{2,9 \text{ mm}}$	$= 11,9 \text{ } \mu\text{m}^2$
$A'_{3,8 \text{ mm}}$	$= 13,2 \text{ } \mu\text{m}^2$

Aus Tabelle 5 wird ersichtlich, daß mit zunehmendem Abstand Δ' von der Netzhaut die Fokusfläche $A'_{\Delta'}$ größer wird. Es ist daher anzunehmen, daß die Expositionenenergie E deshalb gesteigert werden muß, um die gleiche Leistungsdichte, d.h. Leistung pro Flächeneinheit, im Fokus wie bei kleineren Abständen Δ' zu erzielen, damit die break down Schwelle erreicht wird.

Zur Überprüfung dieser Annahme ist es notwendig, die Leistungsdichten im Fokus für die einzelnen Abstände zu

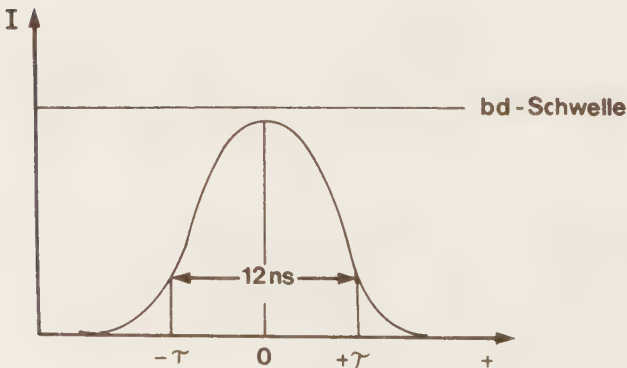


Abb. 34: Schematische Darstellung eines Laserpulses an der bd-Schwelle in einem Intensitäts-Zeit-Diagramm, welches für die Berechnung der Leistung verwendet wurde

berechnen und die Faktoren zwischen den bd-Schwellenenergien mit den Faktoren zwischen den Leistungsdichten im Fokus zu vergleichen:

Aus den Gleichungen (1) bis (6) ergibt sich die Leistung für die einzelnen Abstände Δ' :

$$N(t) = N_0 \cdot e^{-\frac{4t^2}{\tau^2}} \quad (1)$$

Für die Energie E ergibt sich:

$$E = \int_{-\infty}^{+\infty} N(t) dt \quad (2)$$

Durch Umformung von Gleichung (2) mit Gleichung (1) ergibt sich für E:

$$\begin{aligned} E &= N_0 \int_{-\infty}^{+\infty} e^{-\frac{4t^2}{\tau^2}} dt \\ &= 2 N_0 \int_0^{+\infty} e^{-\frac{4t^2}{\tau^2}} dt \end{aligned} \quad (3)$$

Durch Einsetzen der Stammfunktion für das Integral ergibt sich folgende Beziehung für E:

$$E = \frac{\sqrt{\pi} \cdot \tau \cdot N_0}{2} \quad (4)$$

Durch Auflösen der Gleichung (4) nach N_0 ergibt sich:

$$N_0 = \frac{2 E}{\sqrt{\pi} \cdot \tau} \quad (5)$$

Daher gilt für die Leistung N an der bd-Schwelle:

$$N_{bd} = \frac{2 E_{Puls}}{\pi \cdot \tau} \quad (6)$$

wobei

$N_{bd} \hat{=}$ Leistung an der bd-Schwelle

$E_{Puls} \hat{=}$ Laserpulsenergie an der bd-Schwelle

$\tau \hat{=}$ Pulsdauer = 12 ns

Die Leistungsdichte D_{Δ} , im Fokus kann mit Hilfe der Gleichungen (7) bis (11) berechnet werden:

Für die Leistung N gilt folgende Beziehung:

$$N = \int_{-\infty}^{+\infty} D \, dF \quad (7)$$

Für das Flächenelement dF und für die Leistungsdichte $D(r)$ ergeben sich folgende Beziehungen:

$$dF = 2\pi r \, dr \quad (8 \, a)$$

und

$$D(r) = D_0 \cdot e^{-\left(\frac{r}{w}\right)^2} \cdot 2 \quad (8 \, b)$$

Durch Umformung von Gleichung (7) mit Hilfe der Gleichungen (8 a) und (8 b) ergibt sich:

$$N = 2\pi D_0 \int_0^{+\infty} e^{-\frac{2}{w^2} r^2} r \, dr \quad (9)$$

Durch Einsetzen der Stammfunktion für das Integral

$$\int_0^{+\infty} e^{-\frac{2}{w^2} r^2} r^2 \cdot r \, dr \text{ ergibt sich für die Leistung } N:$$

$$N = \frac{\pi}{2} \cdot w^2 \cdot D_0 \quad (10)$$

Durch Auflösung der Gleichung (10) nach der Leistungsdichte D_0 ergibt sich:

$$D_0 = \frac{2 N}{\pi \cdot w^2} \quad (11)$$

Die Leistungsdichte D_{bd} im Fokus an der bd-Schwelle für die einzelnen Abstände Δ' ergibt sich aus der Gleichung (12):

$$D_{bd} \hat{=} \frac{2 N_{bd}}{\pi \cdot w^2} \quad (12)$$

wobei $D_{bd} \hat{=}$ Leistungsdichte im Fokus an der
bd-Schwelle (für die jeweiligen
Abstände Δ')
 $N_{bd} \hat{=}$ Leistung an der bd-Schwelle
 $w \hat{=}$ Fokusradius

Die sich aus Gleichung (12) ergebenden Leistungsdichten D_{bd} im Fokus für die bd-Schwelle sind in Tabelle 6 zusammengefaßt.

Tab. 6: Leistungsdichten D_{bd} im Fokus für die bd-Schwelle

$D_{bd} \text{ 2 mm}$	$= 3,52 \cdot 10^{12} \text{ W/cm}^2$	$(1,68 \cdot 10^{10} \text{ W/cm}^2)$
$D_{bd} \text{ 2,9 mm}$	$= 3,52 \cdot 10^{12} \text{ W/cm}^2$	$(1,68 \cdot 10^{10} \text{ W/cm}^2)$
$D_{bd} \text{ 3,8 mm}$	$= 3,71 \cdot 10^{12} \text{ W/cm}^2$	$(1,78 \cdot 10^{10} \text{ W/cm}^2)$

Unter der Voraussetzung, daß ein beugungsbegrenzter Laser (mono-mode) verwendet wird, stimmen zwar die berechneten Fokusbereichsdurchmesser $d'_{\Delta'}$ (Tab. 4), die Fokusbereichsflächen $A'_{\Delta'}$ (Tab. 5), sowie die Leistungsdichten D_{bd} im Fokus (Tab. 6), doch ergeben sich in der Praxis andere Werte. Vergleicht man den theoretisch berechneten Fokusbereichsdurchmesser d in Luft (nach Gleichung (2 a), Seite 55; Fokussierungswinkel α in Luft = 16° ; Berechnungsindex $n = 1,0$), der bei $4,84 \mu\text{m}$ liegt, mit dem von der Laserherstellerfirma nachgemessenem Fokusbereichsdurchmesser, der bei $70 \mu\text{m}$ liegt, ergibt sich ein Unterschied um einen Faktor von $\sim 14,5$. Dies bedeutet, daß die nach Gleichung (12) berechneten Werte für die Leistungsdichte D_{bd} im Fokus für die bd-Schwelle tatsächlich um einen Faktor 210 kleiner sind (entsprechende Werte siehe Tabelle 6 in Klammern).

Die Faktoren zwischen den bd-Schwellenwertenergien (siehe 3.1. Statistische Auswertung) und den Faktoren zwischen den Leistungsdichten D_{bd} im Fokus für die bd-Schwelle lassen sich folgendermaßen berechnen:

$$\frac{E_{2 \text{ mm}}}{E_{2,9 \text{ mm}}} = 0,86$$

$$\frac{D_{2 \text{ mm}}}{D_{2,9 \text{ mm}}} = 1,0$$

$$\frac{E_{2 \text{ mm}}}{E_{3,8 \text{ mm}}} = 0,73$$

$$\frac{D_{2 \text{ mm}}}{D_{3,8 \text{ mm}}} = 0,95$$

$$\frac{E_{2,9 \text{ mm}}}{E_{3,8 \text{ mm}}} = 0,84$$

$$\frac{D_{2,9 \text{ mm}}}{D_{3,8 \text{ mm}}} = 0,95$$

wobei $E_{\Delta'}$ $\hat{=}$ bd-Schwellenwertenergie für die einzelnen Abstände Δ'

$D_{\Delta'}$ $\hat{=}$ Leistungsdichte im Fokus an der bd-Schwelle für die einzelnen Abstände Δ'

Dadurch, daß die Faktoren zwischen den Leistungsdichten im Fokus zwischen 0,95 und 1,0 liegen und die Faktoren zwischen den bd-Schwellenwertenergien nur zwischen 0,73 und 0,86, spricht für die Annahme, daß die Steigerung der Expositionsenergie zum Erreichen der bd-Schwelle bei zunehmendem Abstand Δ' , auf die Vergrößerung der Fokusflächen zurückzuführen ist.

4.3. Schwellenwerte und Schwellenläsionen

4.3.1. Energetische Betrachtung der Schwellenwerte

Vergleicht man jeweils die fluoreszenzangiographisch bzw. ophthalmoskopisch ermittelten Schwellenwerte (ED_{50} -Werte) untereinander, so zeigt sich, daß mit zunehmendem Abstand Δ' von der Retina die Schwellenwertenergie ansteigt (siehe 3.1. Statistische Auswertung).

Zur Klärung dieses Sachverhaltes gibt es, gemäß den in Kap. 4.4. diskutierten Schädigungsmechanismen, zwei Möglichkeiten:

a: durch den zunehmenden Abstand Δ' des Laserfokus von der Netzhaut, kommt es auch zu einem größeren Abstand zwischen dem Zentrum der - bei Auftreten eines optical break down - akustischen Welle und der Netzhaut und damit zu einer geringeren Druckamplitude im Bereich der Retina

und

b: die, bei größer werdendem Abstand Δ' , zunehmende bestrahlte Netzhautfläche führt dazu, daß höhere Expositionsenergien aufgewendet werden müssen, um die gleiche Energiedichte an der Netzhaut, wie bei kleineren Abständen Δ' , zu erreichen.

Nachdem sich später (Kap. 4.4. Schädigungsmechanismen) zeigen wird, daß der Fall b der Wahrscheinlichere ist, wurden dazu die folgenden Berechnungen durchgeführt.

Die Berechnung der bestrahlten Netzhautflächen $A_{\Delta'}$ bei den jeweiligen Abständen Δ' wurde mit den folgenden Gleichungen (1) bis (4) durchgeführt (siehe auch Abb. 35):

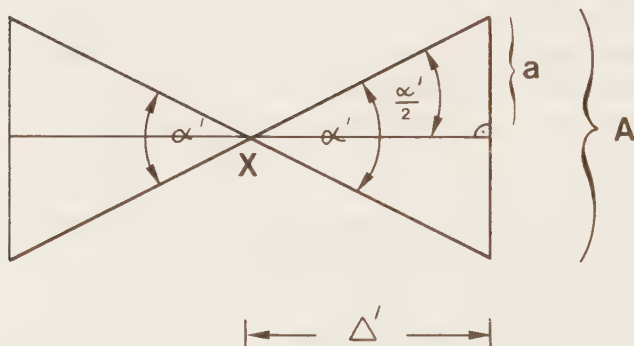


Abb. 35: Schematische Darstellung des Strahlenverlaufes durch den Fokuspunkt X im Glaskörper und der bestrahlten Netzhautfläche A

α' $\hat{=}$ tatsächlicher Fokussierungswinkel
(siehe 2.3.2.)

a $\hat{=}$ Radius der bestrahlten Netzhautfläche A

Δ' = Abstand zwischen Netzhaut und Laserfokus X im Glaskörper

$$\arcsin \frac{\alpha'}{2} = \frac{\frac{\alpha'}{2} \cdot \pi}{180^\circ} \quad (1)$$

$$\arcsin \frac{\alpha'}{2} = \frac{a}{\Delta'} = \tan \frac{\alpha'}{2} \quad (2)$$

gilt für
kleine Winkel α'

Durch Umformung von Gleichung (2) nach a ergibt sich:

$$a = \arcsin \frac{\alpha'}{2} \cdot \Delta' \quad (3)$$

und die bestrahlte Netzhautfläche $A_{\Delta'}$ für die jeweiligen Abstände Δ' ergibt sich aus:

$$A_{\Delta'} = a^2 \cdot \pi \quad (4)$$

Durch Einsetzen der entsprechenden Werte in die Gleichungen (1) bis (4) ergeben sich folgende bestrahlten Netzhautflächen $A_{\Delta'}$:

<u>Tab. 7:</u>	<u>Bestrahlte Netzhautflächen $A_{\Delta'}$</u>
A_2 mm	= 0,245 mm ²
$A_{2,9}$ mm	= 0,452 mm ²
$A_{3,8}$ mm	= 0,725 mm ²

Die Energiedichte D_N an der Netzhaut, d.h. die Energie pro Flächeneinheit, ergibt sich aus:

$$D_N = \frac{E_{ED50}}{A} \quad (5)$$

wobei $E_{ED50} \hat{=}$ Schwellenwertenergie für den jeweiligen Abstand Δ'

Netzhaut erreicht (siehe 4.1.1. Physikalische Grundlagen), während bei den Abständen Δ' von 2,9 mm und 3,8 mm bereits ein optical break down auftritt und damit nur derjenige Teil der Pulsenergie den Fokuspunkt im Glaskörper transmittiert, der unterhalb der bd-Schwelle liegt. Daher muß bei den Abständen Δ' von 2,9 mm und 3,8 mm eine höhere Expositionsenergie verwendet werden, um die zur Erzeugung fluoreszenzangiographisch nachweisbarer Schäden, notwendige Energiedichte an der Netzhaut zu erreichen.

Bei Energiedichten D_N im ophthalmoskopischen Schwellenbereich weisen Differenzen von $\pm 10 \%$ auf (Tab. 8 b). Steinert et al. (42), die im Rahmen anderer Untersuchungen ähnliche Beobachtungen machten, führten diesen Sachverhalt darauf zurück, daß es bei zunehmender Fokusfläche zu einer räumlich vergrößerten Plasmabildung und gleichzeitig zu einem stärkeren "plasma shielding" kommt, d.h. durch das räumlich vergrößert gebildete Plasma wird die Transmission im Fokus derart verändert, daß ein geringerer Anteil der eingestrahnten Energie den Fokus transmittiert.

Dies bedeutet nun, daß die Differenzen der Energiedichten vermutlich auf die sich vergrößernden Fokusflächen bei zunehmendem Abstand Δ' von der Netzhaut zurückzuführen sind, da durch die stärkere Absorption im Fokus ein geringerer Anteil der eingestrahnten Energie die Netzhaut erreicht. Daher müssen höhere Expositionsenergien aufgewendet werden, um die gleiche Energiedichte an der Netzhaut, wie bei kleineren Abständen Δ' , zu erreichen.

4.3.2. Schwellenläsionen und Funktionsausfall

Mit Hilfe der morphologischen Ergebnisse, Licht- und Elektronenmikroskopie, konnte das tatsächliche Ausmaß der Schwellenläsionen ermittelt werden und aufgrund der geschädigten Strukturen, Rückschlüsse auf die funktionellen Schäden gezogen werden.

Wie in 3.4. Morphologische Ergebnisse gezeigt wurde, erstreckt sich im ophthalmoskopischen Schwellenbereich der Schaden vom retinalen Pigmentepithel bis in die externe Körnerschicht (Abb. 17 und 18). Damit haben sich die schon von thermischen Läsionen her bekannten Tatsachen bestätigt (vgl. 1.3.1. Definition eines Schwellenwertes), daß im ophthalmoskopischen Schwellenbereich ein irreversibler Funktionsausfall des geschädigten Netzhautbereiches durch Zerstörung der Zellkerne der Stäbchen- und Zapfenzellen auftritt, da diese Ganglienzellen des zentralen Nervensystemes sind, die nicht neugebildet werden können (21).

Im fluoreszenzangiographischen Schwellenbereich zeigte sich lichtmikroskopisch ein defektes Pigmentepithel (Abb. 21) und elektronenmikroskopisch aufgebrochene Außensegmente mit herausgebrochenen Fragmenten und zwar im äußeren Bereich der Außensegmente, d.h. dem Teil, der mit dem Pigmentepithel normalerweise in Kontakt steht (Abb. 23 und 25).

Wie Untersuchungen von Young (47) gezeigt haben, durchlaufen auch die normalen Photorezeptoraußensegmente eine kontinuierliche Erneuerung, wobei das metabolisch sehr aktive retinale Pigmentepithel eine besondere Rolle spielt, indem es die Außensegmente ständig phagozytiert (48, 49).

Experimentelle Untersuchungen pathologischer Zustände an Ratten- und Affen Augen, wie z.B. Vitamin A-Entzug oder chronische Lichtexposition, zeigten, daß auch unter diesen Bedingungen eine Regeneration der Außen-segmente vom Pigmentepithel her stattfindet (8, 18, 34, 35, 40).

Unter der Voraussetzung nun, daß sich das geschädigte retinale Pigmentepithel soweit regeneriert, daß es im Bereich der geschädigten Photorezeptoraußen-segmente die Phagozytoseaktivität wieder aufnimmt, könnten die Netzhautschäden im fluoreszenzangiographischen Schwellenbereich möglicherweise nur zu einem reversiblen Funktionsausfall führen.

4.4. Schädigungsmechanismen

Gleichzeitig mit der Messung von Schädigungsschwellenwerten für die Intensivlichtbestrahlung, begannen die Versuche, die dabei ablaufenden Schädigungsmechanismen zu erforschen (Ham et al. (21)). In der Tat wurden schon bei den ersten Deutungsversuchen zur Entstehung von Netzhautläsionen thermische Prozesse als die Wichtigsten genannt (22). Zur weiteren Erläuterung dieser Vorstellung wurden schon 1959 von Geeraets (16) Messungen der Lichtabsorption am Augenhintergrund durchgeführt. Die Ergebnisse führten dann zusammen mit Schwellenwertuntersuchungen an Rubin- und Neodymlasern (13) zu der Erkenntnis, daß sowohl im sichtbaren, als auch im nahen Infrarotbereich die Melaningranula in Pigmentepithel und Aderhaut die

wesentlichen Absorptionsorte am Augenhintergrund sind. Bei genügend langen Impulszeiten (Millisekunden) wird die absorbierte Energie vollständig in Wärme umgewandelt und gelangt durch Wärmeleitung in die darüberliegende neurale Netzhaut und die darunterliegende Aderhaut und kann dort zu thermischen Schäden führen.

Bei Expositionszeiten im Nanosekundenbereich, wie es in diesem Experiment mit einer Impulszeit t von 12 Nanosekunden der Fall war, müssen andere Schädigungsmechanismen auftreten. Dort betragen die zur Erzeugung von Schwellenläsionen benötigten Pulsenergien nur ca. 1/10 der Energien, die bei Millisekundenpulsen notwendig waren. Mit diesen Energien errechnete Ham (24) bei Schwellenläsionen im Nanosekundenbereich maximale mittlere Temperaturerhöhungen in der Größenordnung von 5°C bis 7°C . Untersuchungen von Birngruber (2) brachten ähnliche Ergebnisse: Während im Bereich des Pigmentepithels maximale Temperaturerhöhungen von 100°C bis 300°C berechnet wurden, ergaben sich für die neuralen Anteile der Netzhaut nur Temperaturerhöhungen von 10°C bis 30°C , so daß eine thermische Schädigung der neuralen Netzhaut bei diesen kurzen Impulszeiten unwahrscheinlich ist.

Als Schädigungsmechanismen der Retina mit dem kurzgepulsten Neodym:YAG-Laser sind folgende Mechanismen zu diskutieren:

a: ein mechanischer Schädigungsmechanismus durch Druck- oder Schockwellen, die vom Fokuspunkt im Glaskörper ausgehen

und

b: ein mechanischer Schädigungsmechanismus durch akustische Wellen, die durch die kurzzeitige Energiedeposition, der den Fokuspunkt im Glaskörper transmittierenden Energie, im Pigmentepithel durch lineare Absorption entstehen.

Ad a: Der mechanische Schädigungsmechanismus, ausgehend vom Fokuspunkt im Glaskörper, kann nur dann auftreten, bzw. Ursache der Netzhautschäden sein, wenn es zu einem optical break down, d.h. zur Plasmabildung im Fokuspunkt kommt. Durch die Ausdehnung des Plasmas entstehen Druckwellen, die sich ähnlich wie eine Kugelwelle ausbreiten. Da aber einerseits die inneren, an den Glaskörper grenzenden, Netzhautschichten weder licht- noch elektronenmikroskopisch Alterationen erkennen lassen, sondern der Schaden lediglich auf die äußeren Netzhautschichten beschränkt (siehe Kap. 3.4. Morphologische Ergebnisse) ist und andererseits im fluoreszenzangiographischen Schwellenbereich Schäden ähnlichen morphologischen Aussehens in den äußeren Netzhautschichten sowohl bei Auftreten (Abb. 21, 23, 24 und 25), als auch bei Nichtauftreten eines optical break down (Abb. 22, 26 und 27) nachzuweisen waren, dürfte dieser Schädigungsmechanismus nicht die Ursache der Netzhautschäden sein.

Ad b: Die histologischen Ergebnisse der Netzhautschäden, die mit Expositionsenergien erzeugt wurden, die kleiner als der fluoreszenzangiographische ED_{50} -Wert waren und bei denen kein optical break down im Fokus auftrat (Abb. 22, 26 und 27), können nur über einen Schädigungsmechanismus, der vom retinalen Pigmentepithel ausgeht (also durch linearen Absorptionsprozess erzeugter Schaden), erklärt werden.

Durch die kurzzeitige Energiedeponierung, in Nanosekunden, in den Melaningranula des Pigmentepithels, der den Fokuspunkt im Glaskörper transmittierenden Energie, kommt es zu einer raschen Erwärmung der Melaningranula (für den fluoreszenzangiographischen Schwellenwertbereich wurden Temperaturspitzenwerte von 700°C bis 900°C in den einzel-

nen Pigmentgranula berechnet (Berechnung siehe Kap. 7. Anhang)), die sich dadurch ausdehnen und Druck- bzw. Schockwellen verursachen könnten (6, 25).

Diese Druckwellen würden sich, ähnlich wie die im Fokuspunkt durch Plasmabildung bzw. -ausdehnung entstehenden Druckwellen, kugelwellenartig ausbreiten und könnten somit zu Schädigungen der umliegenden Strukturen, wie neurale Netzhaut und Pigmentepithelzelle selbst, führen. Im fluoreszenzangiographischen Schwellenbereich sind im Bereich des Pigmentepithels im Schadenszentrum eine vakuoläre Degeneration und in der Schadensperipherie ein Ödem der Zellorganellen nachzuweisen (Abb. 23, 24 und 26). Im neuralen Anteil der Netzhaut haben die Teile der Photorezeptoraußensegmente Läsionen, wie aufgebrochene Membranen und herausgebrochene Fragmente, erfahren, die in unmittelbarer Nachbarschaft zu den im apikalen Saum des Pigmentepithels liegenden Melaningranula waren (Abb. 25 und 27).

Vor allem die Alterationen im Bereich der Photorezeptoraußensegmente sprechen dafür, daß ein mechanischer Schädigungsmechanismus (akustische Welle) für die Netzhautläsionen verantwortlich ist.

Im ophthalmoskopischen Schwellenbereich führt die Druckwelle im Pigmentepithel zu ähnlichen Schäden wie im fluoreszenzangiographischen Schwellenbereich. Im neuralen Anteil der Netzhaut findet sich neben einer Schädigung der Außensegmente auch eine Schädigung der Innensegmente der Photorezeptoren, sowie vermutlich eine sekundär entstandene Pyknose der Zellkerne der Photorezeptorzellen in der externen Körnerschicht (Abb. 17 und 18). Die größere Ausdehnung des Schadens in entfernter gelegene Teile der neuralen Netzhaut könnte darin liegen, daß durch die höhere Expositionsenergie im ophthalmoskopischen Schwellen-

bereich die Druckwelle über mehr Energie verfügt, so daß sie eine größere Reichweite zur Erzeugung von Läsionen hat.

4.5. Linsenschäden

Wie in Kap. 3.5. Linsenschäden beschrieben, wurden bei einem Abstand Δ' von 3,8 mm bei Expositionsenergien von 7,5 mJ an, Linsenschäden beobachtet, während bei den Abständen Δ' von 2 mm und 2,9 mm keine Linsenveränderungen auftraten.

Die Erklärung dieser Tatsache besteht darin, daß bei den Abständen Δ' von 2 mm und 2,9 mm nur Expositionsenergien von maximal 5,5 mJ verwendet wurden, da in diesem Energiebereich bereits in 100 % der Fälle eine Netzhautschaden auftrat (eigentliches Untersuchungsobjekt). Außerdem war der Abstand zur Linse größer, so daß es zu keiner Linsenschädigung führte. Wäre die Expositionsenergie weiter gesteigert worden, wären wahrscheinlich ebenfalls wie beim Abstand Δ' von 3,8 mm Linsenschäden aufgetreten. Als Ursache für die Linsenschäden beim Abstand Δ' von 3,8 mm könnten zwei verschiedene Mechanismen verantwortlich sein:

- durch den geringen Abstand des Fokuspunktes im Glaskörper zur Linsenhinterfläche könnten die Druckwellen, die sich kugelwellenartig vom Fokuspunkt ausbreiten, die Linse schädigen;
- da die Linsenschäden erst bei Expositionsenergien von 7.5 mJ an auftreten, wäre es möglich, daß es bei solch hohen Pulsenergien zu einer Vorverlagerung des optical break down in Richtung der vorderen Augenabschnitte, bis hin zur Linse, kommen könnte (3), so daß die dort entstehende Druckwelle Ursache für die Linsenschäden sein könnte.

5. KLINISCHE ANWENDUNG

Bei der klinischen Anwendung dieser Lasermethode müssen, wenn man die am Kaninchenauge gewonnenen Ergebnisse berücksichtigen will, einige Größen, die sich am menschlichen Auge für das System Kontaktglas - Auge verändern, beachtet werden.

5.1. Veränderte Größen im menschlichen Auge

In gleicher Weise wie beim Kaninchenauge können beim menschlichen Auge für das System Kontaktglas - Auge der tatsächliche intraokuläre Abstand Δ' , der Fokussierungswinkel α' , der Fokussdurchmesser d' und die sich daraus ergebenden Werte für die Fokussfläche A_F' und die bestrahlten Netzhautflächen A_N' berechnet werden.

Die Berechnung wurde mit den entsprechenden Gleichungen, die für das Kaninchenauge benutzt wurden, durchgeführt, wobei ein modifiziertes schematisches Menschaugen nach Gullstrand (7) zugrundegelegt wurde.

In den folgenden Tabellen 9 bis 12 sind die berechneten Werte für das menschliche Auge zusammengefaßt.

Tab. 9:

Abstand Δ	3 mm	4 mm	5 mm
Abstand Δ' (Mensch)	4,7 mm	6,2 mm	7,7 mm
Abstand Δ' (Kaninchen)	2 mm	2,9 mm	3,8 mm

Tab. 10:

Abstand Δ	3 mm	4 mm	5 mm
Fokussierungswinkel α' (Mensch)	11°	11°	11°
Fokussierungswinkel α' (Kaninchen)	16°	15°	14,5°

Durch die Veränderung des Fokussierungswinkels α' (Tab. 10) ergeben sich für das menschliche Auge ein Fokusdurchmesser d' von 5,28 μm (76,56 μm) und dementsprechend eine Fokusfläche A'_F von 21,88 μm^2 (4601,2 μm^2). (Werte in Klammern entsprechen den korrigierten Werten für d' und A'_F für das menschliche Auge; vgl. Kap. 4.2. Anstieg der bd-Schwellen).

Unter der Voraussetzung, daß die break down-Schwelle ein konstanter Wert ist (zur Berechnung wurde der korrigierte Wert der Leistungsdichte D_{bd} 3,8 $\text{mm} = 1,78 \cdot 10^{10} \text{ W/cm}^2$ von Tabelle 6 in Klammern, Seite 59, verwendet), kann mit Hilfe der Leistungsdichte D_{bd} im Fokus (für die bd-Schwelle) beim Kaninchen, die beim menschlichen Auge benötigte Pulsenergie zum Erreichen der bd-Schwelle, unter Berücksichtigung der veränderten Fokusfläche A'_F abgeschätzt werden. Um die gleiche Leistungsdichte D_{bd} im Fokus für die bd-Schwelle wie beim Kaninchen zu erhalten, müssen beim menschlichen Auge Pulsenergien von ungefähr 4,3 mJ aufgewendet werden, während die Pulsenergien beim Kaninchen, je nach Abstand des Fokuspunktes von der Netzhaut, zwischen 1,9 mJ und 2,6 mJ lagen.

Da sich im menschlichen Auge für den Fokussierungswinkel α' für die verschiedenen Abstände Δ' ein konstanter Wert von 11° ergibt (Tab. 10), verändert sich auch der Wert für die Fokusfläche A'_F bei den einzelnen Abständen Δ' nicht, so daß bei sämtlichen Abständen Δ' die gleiche Pulsenergie E_{bd} von etwa 4,3 mJ aufgewendet werden muß, um die bd-Schwelle zu erreichen.

Durch die Veränderung des Abstandes Δ' (Tab. 9) und des Fokussierungswinkels α' (Tab. 10) im Vergleich zum Kaninchenauge, ergeben sich auch andere Werte für die bestrahlten Netzhautflächen A'_N im menschlichen Auge (Tab. 11).

Tab. 11: Bestrahlte Netzhautflächen A_N'

Abstand Δ	Netzhautfläche A_N' (Kaninchen)	Netzhautfläche A_N' (Mensch)
3 mm	0,245 mm ²	0,639 mm ²
4 mm	0,452 mm ²	1,11 mm ²
5 mm	0,752 mm ²	1,71 mm ²

Durch die Verwendung der für das Kaninchenauge berechneten Schwellenwertenergiedichten an der Netzhaut (für fluoreszenzangiographische und ophthalmoskopische Schwellenwerte) können die Pulsenergien für das menschliche Auge berechnet werden, die zu gleichen Energiedichten D_N an der Netzhaut führen (Tab. 12). (Die zur Berechnung verwendete Energiedichte D_N in Tabelle 12 a und b jeweils in Klammer).

Tab. 12: Vergleich der Pulsenergien bei Kaninchen- und Menschaugen bei gleicher Energiedichte an der Netzhaut

a: Fluoreszenzschwellenbereich ($D_N = 0,32 \text{ J/cm}^2$)

Abstand Δ	Pulsenergie E (Kaninchen)	Pulsenergie E (Mensch)	E_{bd} (Mensch)
3 mm	0,4 mJ*	1,0 mJ*	4,3 mJ
4 mm	1,4 mJ	3,5 mJ	4,3 mJ
5 mm	2,5 mJ	5,5 mJ	4,3 mJ

b: Ophthalmoskopischer Schwellenbereich ($D_N = 0,65 \text{ J/cm}^2$)

Abstand Δ	Pulsenergie E (Kaninchen)	Pulsenergie E (Mensch)	E_{bd} (Mensch)
3 mm	1,5 mJ	3,9 mJ	4,3 mJ
4 mm	3,0 mJ	7,3 mJ	4,3 mJ
5 mm	5,1 mJ	11,6 mJ	4,3 mJ

*(Zur Berechnung der Pulsenergie E für das menschliche Auge wurde im Fluoreszenzschwellenbereich für den Abstand Δ von 3 mm nicht die Energiedichte D_N von $0,32 \text{ J/cm}^2$ wie bei den Abständen Δ von 4 mm und 5 mm, sondern die Energiedichte D_N von $0,16 \text{ J/cm}^2$ verwendet, da beim Abstand Δ von 3 mm im Fluoreszenzschwellenbereich noch kein optical break down auftritt und somit die gesamte Pulsenergie den Fokuspunkt im Glaskörper transmittiert und die Netzhaut erreicht; vgl. auch Kap. 4.3.1. Energetische Betrachtung der Schwellenwerte).

5.2. Konsequenzen für die klinische Anwendung

Für die klinische Anwendung ist es unbedingt erforderlich, daß der optical break down, als Voraussetzung für einen mechanischen Effekt, nahezu immer auftritt, um überhaupt einen therapeutischen Erfolg, z.B. die Durchtrennung eines Glaskörperstranges, erreichen zu können.

Durch die vergrößerte Fokusfläche im menschlichen Auge reichen die Pulsenergien der beim Kaninchen ermittelten bd-Schwellenwerte (siehe Kap. 3.1. Statistische Auswertung) nicht aus, um überhaupt in 50 % der Fälle einen optical break down zu erreichen ($E_{bd} \text{ ED}_{50}$ im menschlichen Auge $\sim 4,3 \text{ mJ}$).

Damit nun im Fokus Leistungsdichten erreicht werden, die nahezu immer zum Auftreten eines optical break down führen, läßt sich eine Steigerung der Pulsenergie auf ungefähr 10 mJ berechnen. Vergleicht man nun diese Pulsenergie von 10 mJ mit den Pulsenergien für das menschliche Auge von Tabelle 12 a, bei denen ja Netzhautschäden auftreten, so ist ersichtlich, daß bei allen untersuchten Abständen Δ

Netzhautschäden nach klinischer Anwendung auftreten sollten.

Beim Abstand Δ von 5 mm wird der ophthalmoskopische ED_{50} -Wert von der therapeutisch benötigten Pulsenergie unterschritten, so daß in 50 % der Fälle ophthalmoskopisch kein Netzhautschaden mehr nachweisbar ist, sondern nur noch mit Hilfe der Fluoreszenzangiographie. Während die ophthalmoskopisch nachweisbaren Schäden nach den histologischen Ergebnissen (siehe Kap. 3.4. Morphologische Ergebnisse und Kap. 4.3.2. Schwellenläsionen und Funktionsausfall) zu einem irreversiblen Funktionsausfall führen, handelt es sich bei den nur fluoreszenzangiographisch nachweisbaren Läsionen unter Umständen um einen reversiblen Funktionsverlust der geschädigten Netzhaut. Dies bedeutet, daß von einem Abstand Δ von 5 mm an nur noch minimale Schäden der Netzhaut auftreten sollten.

Bei Berücksichtigung der am Kaninchenauge gewonnenen Ergebnisse für die klinische Anwendung ist weiterhin zu beachten, daß die verwendeten Kaninchen im Hinblick auf eine möglichst gleichmäßige Augenhintergrundspigmentierung und optisch klaren Medien ausgesucht wurden.

Wie ausführliche Untersuchungen von Gabel (12) zeigten, variiert die Funduspigmentierung im menschlichen Auge sehr stark, so daß eine stärkere Absorption im Vergleich zum Kaninchenauge zu einer größeren Gefährdung der Netzhaut führen kann. Andererseits kommen bei der therapeutischen Anwendung im menschlichen Auge pathologische Inhomogenitäten des brechenden Apparates, wie es z.B. ein Glaskörperstrang darstellt, vor, welche zu Streueffekten führen, die die Energiedichte an der Netzhaut und folglichweise deren Gefährdung vermindert.

Zusammenfassend gesagt, ist es mit Hilfe der gewonnenen Ergebnisse möglich, eine Grenze für den Abstand zur Netzhaut, sozusagen einen Sicherheitsabstand, abzuschätzen, bei dem nur noch minimale bzw. keine Netzhautschäden mehr auftreten. Aber selbst wenn dieser Sicherheitsabstand unterschritten wird, muß letztendlich der Operateur im Einzelfall darüber entscheiden, ob ein eventuell zu erwartender Netzhautschaden, auch wenn es sich nur um einen minimalen Schaden handelt, tolerabel ist oder nicht, wobei vor allem die Lokalisation des zu erwartenden Schadens, in zentralen oder peripheren Netzhautbereichen, eine entscheidende Bedeutung zukommt.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die bei der Verwendung des Neodym:YAG-Lasers mit kurzen Impulszeiten auftretenden mechanischen Effekte können für mikrochirurgische Eingriffe in den brechenden Medien des Auges verwendet werden. Bei der Behandlung von Veränderungen im Bereich des Glaskörpers entlang der Sehachse, stellen Schädigungen des Augenhintergrundes einen limitierenden Faktor dar.

Zur Abklärung des Gefahrenrisikos wurden daher bei verschiedenen Abständen zwischen Laserfokus im Glaskörper und Netzhaut, unter Variation der Pulsenergie, Schädigungstests an Chinchilla grey-Kaninchen durchgeführt. Zur Analyse der Netzhautschädigung wurde das ophthalmoskopische Erscheinungsbild, Fluoreszenzangiographie, Licht- und Elektronenmikroskopie herangezogen.

Das experimentelle Ziel war:

- durch die Verwendung unterschiedlich empfindlicher Schadenskriterien, Ophthalmoskopie und Fluoreszenzangiographie Schwellenwerte (ED_{50} -Werte) für definierte Abstände zwischen Netzhaut und Laserfokus im Glaskörper zu ermitteln;
- durch licht- und elektronenmikroskopische Auswertung das tatsächliche Ausmaß der Schwellenläsionen zu untersuchen und mit Hilfe dieser Untersuchungen eine Grenze für den Abstand des Fokuspunktes im Glaskörper zur Netzhaut, sozusagen einen Sicherheitsabstand, anzugeben, bei dem nur noch "minimale" oder keine Netzhautschäden mehr auftreten;

- anhand der morphologischen Ergebnisse (Licht- und Elektronenmikroskopie) die Schädigungsmechanismen, die die Netzhautschäden verursachen, zu untersuchen.

Die Ergebnisse:

- bei sämtlichen am Kaninchenauge untersuchten Abständen ist mit einem Netzhautschaden zu rechnen, unter der Voraussetzung, daß der optical break down, einer Bedingung für den therapeutischen Effekt, nahezu immer auftritt.

Die morphologische Auswertung zeigte, daß die ophthalmoskopisch nachweisbaren Netzhautschäden durch Pyknose der Zellkerne der Photorezeptorzellen zu einem irreversiblen Funktionsausfall des geschädigten Netzhautbereiches führen, während die nur fluoreszenzangiographisch nachweisbaren Läsionen, bei denen zwar die Außensegmente der Photorezeptoren und das retinale Pigmentepithel geschädigt sind, möglicherweise nur zu einem reversiblen Funktionsausfall führen, unter der Voraussetzung, daß das retinale Pigmentepithel seine Phagozytoseaktivität wieder aufnimmt.

Mit Hilfe der am Kaninchenauge gewonnenen Ergebnisse war es möglich, einen Sicherheitsabstand zur Netzhaut abzuschätzen, bei dem nur noch minimale bzw. keine Schäden der Netzhaut mehr auftreten, der optical break down als Voraussetzung für einen therapeutischen Effekt jedoch nahezu immer erreicht wird.

- die morphologischen Ergebnisse, vor allem die Schwellenläsionen im fluoreszenzangiographisch ermittelten Schwellenbereich lassen einen mechanischen Schädigungsmechanismus durch Druck- oder Schockwellen, die durch die kurzzeitige Energiedeponierung in den Melaningranula des Pigmentepithels entstehen, vermuten.

- durch Übertragung der am Kaninchenauge gewonnenen Ergebnisse auf das menschliche Auge läßt sich auch für die klinische Anwendung ein Sicherheitsabstand abschätzen, wobei Faktoren, wie die starke Variation der Funduspigmentierung, sowie pathologische Inhomogenitäten im Glaskörper, die Gefährdung der Netzhaut erhöhen bzw. vermindern können.

7. ANHANG

7.1. Berechnung der Temperaturspitzenwerte in den Pigmentgranula

Die Berechnung des Temperaturspitzenwertes erfolgt für ein einzelnes Pigmentgranula, wobei die Vernachlässigung der Wärmeleitung bis zum Ende der Expositionszeit von 12 ns sicher zulässig ist.

Die Fläche eines Pigmentgranulums A_{PE} ergibt sich aus

$$A_{PE} = \left(\frac{d}{2} \right)^2 \cdot \pi \quad (1)$$

wobei $d \hat{=}$ Durchmesser eines Pigmentgranulums $\approx 1 \mu m$

Die Energiedichte D_N der bestrahlten Netzhautfläche A_N läßt sich mit Gleichung (2) berechnen:

$$D_N = \frac{E}{A_N} \quad (2)$$

wobei $E \hat{=}$ Expositionsenergie

$A_N \hat{=}$ bestrahlte Netzhautfläche für den jeweiligen Abstand a'

Die Energie eines Pigmentgranulums (absorbierte Energie) ergibt sich aus

$$E_{PE} \hat{=} D_N \cdot A_{PE} \quad (3)$$

Daraus läßt sich die Energiedichte pro Volumeneinheit des Pigmentgranulums B_{PE} berechnen:

$$B_{PE} = \frac{D_N \cdot A_{PE}}{V_{PE}} = \frac{E_{PE}}{V_{PE}} \quad (4)$$

$$\text{wobei } V_{PE} = \frac{4\pi \left(\frac{d}{2}\right)^3}{3}$$

Für die Berechnung der Temperaturerhöhung ΔT in einem Pigmentgranulum wurden für die thermischen Konstanten ρ (Dichte) und c (spezifische Wärme) die Werte von Wasser zugrundegelegt.

$$\Delta T = \frac{B_{PE}}{\rho \cdot c} \quad (5)$$

$$\text{wobei } \rho \hat{=} \text{ Dichte von H}_2\text{O} = 1 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$$

$$c \hat{=} \text{ spezifische Wärme von H}_2\text{O} = 4,19 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{grd}^{-1}$$

LITERATURVERZEICHNIS

1. Aron-Rosa, D.:

The picosecond yag laser in cataract surgery.
In: Pulsed yag laser surgery, edited by Aron-Rosa,
1983.

2. Birngruber R.; Hillenkamp, F.; Gabel, V.-P.:

Experimentelle und theoretische Untersuchungen zur
thermischen Schädigung des Augenhintergrundes durch
Laserstrahlung.
GSF-Bericht AO 251, Gesellschaft für Strahlen- und
Umweltforschung, München, 1978.

3. Birngruber, R.:

Microsurgery in the eye using neodymium laser-induced
effects.
Docum.Ophthal.Proc.Series, Vol.36, edited by R.Birn-
gruber und V.-P.Gabel.
Dr.W.Junk Publishers The Hague, 1984.

4. Boergen, K.P.; Birngruber, R.; Hillenkamp, F.:

Laser-induced endovascular thrombosis of selective
vessel closure.
Ophthalmic Res. 13: 139, 1981.

5. Borland, R.G.; Brennan, D.H.; Marshall, J.,
Viveash, J.P.:

The role of fluorescein angiography in detection of
laser-induced damage to the retina: A threshold study
for Q-switched neodymium and ruby lasers.
Exp.Eye Res. 27: 4171-493, 1978.

6. Cleary, S.F.:

Laser pulses and the generation of acoustic transients in biological material.
In: Laser applications in medicine and biology, Vol. 3, edited by M.L.Wolbarsht.
Plenum Press, New York - London, 1977.

7. Davson, H.:

The eye, Vol. 4: Optics and the optical space sense.
Academic Press, New York, 1982.

8. Dowling, J.E.; Gibbons, I.R.:

The effect of vitamin A deficiency on the fine structure of the retina.
In: the structure of the eye, edited by Smelser.
Academic Press, pp.85-99, New York, 1961.

9. DRSG:

Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: A second report of diabetic retinopathy study findings.
Ophthalmology 85: 82-105, 1978.

10. Fankhauser, F.; Roussel, PH.; Steffen, J.;
v.d.Zypen, E.; Chreukova, A.:

Clinical studies of the efficiency of high power laser radiation upon some structures of the anterior segment of the eye.
Int.Ophthal. 313: 129-139, 1981.

11. Farrer, D.N.; Graham, E.S.; Ham, W.T.jr.; Geeraets, W.J.; Williams, R.C.; Mueller, H.A.; Cleary, S.F.; Clarke, A.M.:

The effect of threshold macular lesions and sub-threshold macular exposures on visual acuity in the rhesus monkey.
Amer.Industr.Hygiene Ass.J. März/April 1970, pp.198-205.

12. Gabel, V.-P.; Birngruber, R.; Hillenkamp, F.:
Visible and near infrared light absorption in pigment epithelium and choroid.
Internat. Congress Series No. 450, VIII,
Concilium Ophthal., Kyoto, Excerpta Medica,
658-662, 1978.
13. Geeraets, W.J.:
Retinal injury by ruby and neodym laser.
Acta Ophthal. 45: 846-851, 1967.
14. Geeraets, W.J.; Burkhart, J.; Du Pont III, G.:
Enzyme activity in the coagulated retina: A means
of studying thermal conduction as a function of
exposure time.
Acta Ophthal. (Kbh.) Suppl. 76: 79-93, 1963.
15. Geeraets, W.J.; Ham, W.T. jr.; Williams, R.C.;
Mueller, H.A.; Burkhart, J.; Du Pont III, G.;
Guerry, J.J.; Vos, J.J.:
Laser versus light coagulation: A fundusoscopic and
histologic study of chorioretinal injury as a
function of exposure time.
Fred. Proc., Suppl. 14, 24, 48-61, 1965.
16. Geeraets, W.J.; Williams, R.C., Chang, G., Ham, W.T.
jr.; Du Pont III, G.; Schmidt, F.H.:
The loss of energy in retina and choroid.
Arch. Ophthal. 64: 158-167, 1960.
17. Geeraets, W.J.; Williams, R.C.; Chang, G., Ham, W.T.
jr.; Du Pont III, G.; Schmidt, F.H.:
The relative absorption of thermal energy in retina
and choroid.
Invest. Ophthal. 1: 340-347, 1962.

18. Gorn, R.A.; Kuwabara, T.:

Retinal damage by visible light. A physiologic study.

Arch.Ophthal. 77: 115-118, 1967.

19. Hager, J.:

Besondere mikrochirurgische Eingriffe.

2. Erste Erfahrungen mit dem Argonlaser Gerät 800.

Klin.Mbl.Augenheilk. 162: 437-450, 1973.

20. Hall, T.C.; McCracken, B.H.; Thorn, G.W.:

Skin pigmentation in relation to adrenal cortical function.

J.Clin.Endocrinol.and Metabol. 13: 243, 1953.

21. Ham, W.T.jr.; Geeraets, W.J.; Mueller, H.A.;
Williams, R.C.; Clarke, A.M.; Cleary, S.F.:

Retinal burn threshold for the helium-neon laser in the rhesus monkey.

Arch.Ophthal. 84: 797-809, 1970.

22. Ham, W.T.jr.; Wiesinger, H.; Schmidt, F.H.;
Williams, R.C.; Ruffin, R.S.; Shaffer, M.C.;
Du Pont III, G.:

Flash burns in the rabbit retina.

Amer.J.Ophthal. 46: 700-723, 1958.

23. Ham, W.T.jr.; Williams, R.C.; Geeraets, W.J.;
Ruffin, R.S.; Mueller, H.A.:

Optical masers (lasers).

Acta Ophthal. (Kbh.) Suppl. 76: 60-78, 1963.

24. Ham, W.T.jr; Williams, R.C.; Mueller, H.A.; Ruffin, R.S.; Schmidt, F.H.; Clarke, A.M.; Vos, J.J.:

Ocular effects of laser radiation.
Acta Ophthal. 43: 390-409, 1965.

25. Hayes, J.R.; Wolbarsht, M.L.:

Thermal model for retinal damage induced by pulsed lasers.
Aerospace Med. 39: 474-480, 1968.

26. Hughes, A.:

A schematic eye for the rabbit.
Vision Res. 12: 123, 1972.

27. Kapany, N.S.; Peppers, N.A.; Zweng, H.C.; Flocks, M.:

Retinal photocoagulation by lasers.
Nature 199: 146-149, 1963.

28. Krasnov, M.M.:

Laseropuncture of anterior chamber angle in glaucoma.
Amer.J.Ophthal. 75: 674-678, 1973.

29. L'Esperance, JR.F.A.:

The effect of laser radiation on the retinal vasculature.
Arch.Ophthal. 74: 752-759, 1965.

30. L'Esperance, JR.F.A.:

The treatment of ophthalmic vascular disease by argon laser photocoagulation.
Trans.Amer.Acad.Ophthal.Otolaryngol.73: 1077-1096, 1969.

31. L'Esperance, JR.F.A.:

Clinical applications of argon laser photocoagulation.
Trans.Ophthal.Soc.U.K. 89: 557-573, 1970.

32. Little, H.L.; Zweng, H.C.; Peabody, R.R.:

Argon laser slit-lamp retinal photocoagulation.
Trans.Amer.Ophthal.Otolaryngol. 74: 85-97, 1970.

33. Lund, O.-E.:

Changes in choroidal tumors after light coagulation
(and diathermy coagulation).
Arch.Ophthal. 75: 458, 1966.

34. Machemer, R.:

Experimental retinal detachment in the owl monkey:
II. Histology of the retina and pigment epithelium.
Amer.Ophthal. 66: 396-410, 1968.

35. Machemer, R.:

Experimental retinal detachment in the owl monkey:
VI. The reattached retina.
Amer.J.Ophthal. 66: 1075-1091, 1968.

36. Maiman, T.H.:

Stimulated optical radiations in ruby masers.
Nature 187: 493-494, 1960.

37. McNeer, K.; Gosh, M.; Geeraets, W.J., Du Pont III, G.:

Electroretinography after light coagulation.
Acta Ophthal. (Kbh.) Suppl. 76: 94-100, 1963.

38. Meyer-Schwickerath, G.:

Lichtkoagulation.

Bücherei des Augenarztes 33, Beiheft, 1959.

39. Meyer-Schwickerath, G.:

Diabetische Retinopathie und Lichtkoagulation.

Klin.Mbl.Augenheilk. 153: 173-174, 1968.

40. Noell, W.K.; Walker, V.S.; Kang, B.S.; Berman, S.:

Retinal damage by the light in rats.

Invest.Ophthalm. 5: 450-473, 1966.

41. Rol, P.; Fankhauser, F.; Kwasniewska, S.:

Evaluation of contact lenses for laser therapy Part I
Lasers in Ophthalmology Vol. 1, No. 1: 1-20, 1986.
Kugler Publications, Ghedini Editore, Amsterdam,
Berkeley, Milano.

42. Steinert, R.F.; Puliafito, C.; Trokel, S.:

Plasma formation and shielding by three ophthalmic
neodymium: YAG lasers.

Amer.J.Ophthalmol. Vol. 96, No. 4, 1983.

43. Tso, M.O.M.; Fine, B.S.; Zimmerman, L.E.:

Photoc maculopathy produced by the indirect
ophthalmoscope.

1. Clinical and histologic study.

Amer.J.Ophthalm. 73: 686-699, 1972.

44. Tso, M.O.M.; Wallow, I.H.L.; Powell, J.O.; Zimmerman, L.E.:

Recovery of the rod and cone cells after photic injury.
Trans.Amer.Acad.Ophthalm.Otolaryngol. 76: 1247-1262,
1972.

45. v.d.Zypen, E.; Fankhauser, F.:

Lasers in the treatment of chronic simple glaucoma.
Trans.Ophthal.Soc.U.K. 102: 147, 1982.

46. Wetzig, P.C.; Worlton, J.T.:

Treatment of diabetic retinopathy by light coagulation.
Br.J.Ophthalmol. 47: 539, 1963.

47. Young, R.W.:

The renewal of photoreceptor cell outer segments.
J.Cell.Biol. 33: 61-72, 1967.

48. Young, R.W.; Bok, D.:

Participation of the retinal pigment epithelium in
the rod outer segment renewal process.
J.Cell.Biol. 42: 392-403, 1969.

49. Young, R.W.; Bok, D.:

Autoradiographic studies on the metabolism of the
retinal pigment epithelium.
Invest.Ophthal. 9: 524-536, 1970.

50. Zaret, M.M.; Breinin, G.M.; Schmidt, H.; Ripps, H.;
Siegel, J.M.; Solon, L.K.:

Ocular lesions produced by an optical maser (laser).
Science 134, 525-526, 1961.

LEBENS LAUF

24.10.1960	geboren in Türkheim, als erstes von drei Kindern der Eheleute Sebastian und Adolfine Hiemer, geb. Holzmann
1967 - 1971	Besuch der Volksschule Türkheim
1971 - 1980	Besuch des mathematisch-naturwissenschaftlichen Gymnasiums am Maristenkolleg Mindelheim
Mai 1980	Abiturprüfung
November 1980	Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig-Maximilians-Universität München
August 1982	Ärztliche Vorprüfung
August 1983	Prüfung des 1.Abschnittes der Ärztlichen Prüfung
August 1984	Heirat von Gerlinde Hiemer, geb. Klar
August 1985	Prüfung des 2.Abschnittes der Ärztlichen Prüfung
1985 - 1986	Praktisches Jahr: Orthopädie in der Staatl.Orthopäd.Klinik München-Harlaching bei Prof.Rosemeyer Innere Medizin im Zentralklinikum Augsburg bei Prof. Renner Chirurgie im Klinikum Großhadern bei Prof.Heberer
30.10.1986	Prüfung des 3.Abschnittes der Ärztlichen Prüfung
13.11.1986	Approbation als Arzt

Danksagung

Herrn Priv.Doiz.Dr.Birngruber danke ich aufrichtig für die freundliche Überlassung des Themas und für die großzügige Unterstützung und Betreuung während der Durchführung der Arbeit.

Herrn Prof.Dr.Gabel möchte ich für die mir zuteil gewordene Hilfe bei dem experimentellen Teil der Arbeit und für die wertvollen Anregungen danken.

Frau Volkholz danke ich herzlich für die mühevollen Arbeit bei der Herstellung der Präparate.

Frau Fischer danke ich herzlich für das Schreiben meiner Promotionsarbeit.

